

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-506072

(P2002-506072A)

(43) 公表日 平成14年2月26日 (2002.2.26)

(51) Int.Cl. <sup>1</sup>	識別記号	F I	マーク <sup>1</sup> (参考)
C 07 D 209/08		C 07 D 209/08	4 C 07 1
A 61 K 31/381		A 61 K 31/381	4 C 08 6
31/382		31/382	4 C 20 4
31/4035		31/4035	
31/404		31/404	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 186 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-535645(P2000-535645)
(86) (22) 出願日	平成11年3月11日(1999.3.11)
(85) 翻訳文提出日	平成12年9月12日(2000.9.12)
(86) 國際出願番号	PCT/DK 99/00121
(87) 國際公開番号	WO 99/46267
(87) 國際公開日	平成11年9月16日(1999.9.16)
(31) 優先権主張番号	0344/98
(32) 優先日	平成10年3月12日(1998.3.12)
(33) 優先権主張国	デンマーク(DK)
(31) 優先権主張番号	0480/98
(32) 優先日	平成10年4月3日(1998.4.3)
(33) 優先権主張国	デンマーク(DK)

(71) 出願人	ノボ ノルディスク アクティーゼルスカンセ
	NOVO NORDISK AKTIE SELSXAB
	デンマーク国, デーコー-2880 バグスバ
	エルト ノボ アレ (番地なし)
(71) 出願人	オントジエン コーポレイション
	アメリカ合衆国, カリフォルニア 92009,
	カールスバド イーエル カミノ リアル
	6451
(74) 代理人	弁理士 石田 敏 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテインチロシンホスファターゼ (PTPase) のモジュレーター

## (57) 【要約】

本発明は、新規な化合物、新規な組成物、その使用方法、およびその製造方法を提供するものであり、そしてこのような化合物は、PTP1B、CD45、SHP-1、SHP-2、PTP $\alpha$ 、LAR及びHePTPなどのような、タンパク質チロシンホスファターゼ (Protein Tyrosine Phosphatase s) (PTPアーゼ) の薬理学的に有用なインヒビターである。本化合物は、I型糖尿病、II型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性、肥満、自己免疫を含む免疫機能障害、凝固系の機能障害を伴う疾患、喘息を含むアレルギー疾患、骨粗鬆症、癌及び乾癥を含む増殖性障害、成長ホルモンの合成または作用の低下または上昇を伴う疾患、成長ホルモンの放出を調節するか、またはこれに応答する、ホルモンまたはサイトカインの合成の低下または上昇を伴う疾患、アルツハイマー病および精神分裂病を含む脳の疾患、および感染症の治療に有用である。

BEST AVAILABLE COPY

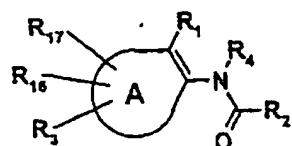
(2)

特表2002-506072

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 1 :

【化1】



式 1

[式中、

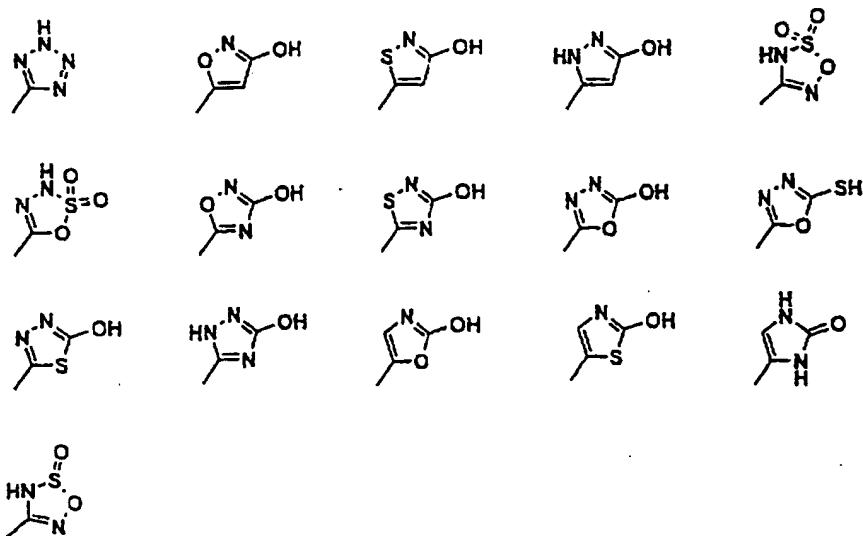
Aは、式1中の二重結合と共に、インドリル、ベンゾ [b] チオフェニル、ベンゾ [b] フラニル、インダゾリル、ベンゾ [b] イソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、9H-チエノ [2, 3-c] クロメニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-b] ピリジル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジル、4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラニル、4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] チオピラニル-6-オキシド、4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] チオピラニル-6, 6-ジオキシドまたは4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4, 7-エタノン-チエノ [2, 3-b] ピリジルであり；

R<sub>1</sub>は、水素、COR<sub>5</sub>、OR<sub>6</sub>、CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、PO(OH)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、CHFPO(OH)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、C(=NH)NH<sub>2</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>であるか、または以下の5員複素環：

【化2】

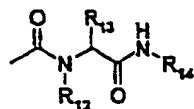
( 3 )

特表2002-506072



から選択されるか、あるいはR<sub>1</sub>は、下記式：

【化3】



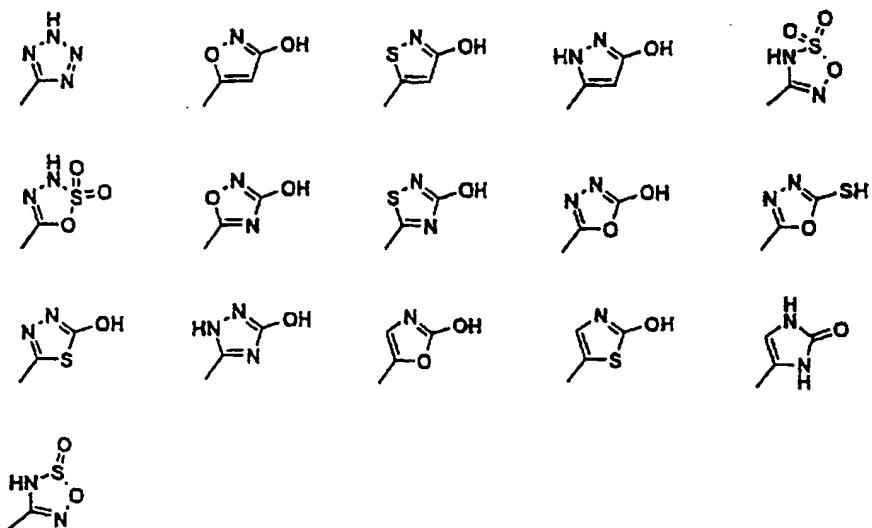
(式中、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、およびR<sub>14</sub>は、独立に、水素、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、アリールまたは、アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルであり、そして該アルキルおよびアリール基は、場合により置換されている) であり；

R<sub>2</sub>は、COR<sub>5</sub>、OR<sub>6</sub>、CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、PO(OH)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、CHFPO(OH)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、C(=NH)NH<sub>2</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>であるか、または以下の5員複素環：

【化4】

( 4 )

特表2002-506072



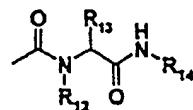
から選択され；

( 5 )

特表2002-506072

ルキルカルボニルアミノ、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、カルボニルNR<sub>7</sub> $C_1-C_6$ アルキルCOR<sub>11</sub>、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、または $C_1-C_6$ アルキルCONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>（ここで、アルキルおよびアリール基は、場合により置換されており、そしてR<sub>11</sub>は、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、または $C_1-C_6$ アルキルNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>である）であるか；あるいはR<sub>3</sub>は、

## 【化5】



（式中、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、およびR<sub>14</sub>は、独立に、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、またはアリール $C_1-C_6$ アルキルであり、そして該アルキルおよびアリール基は、場合により置換されている）であり；

R<sub>4</sub>は、水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、または $C_1-C_6$ アルキルオキシ（ここで、該アルキルおよびアリール基は、場合により置換されている）であり；

R<sub>5</sub>は、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキルオキシ、アリールオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ、CF<sub>3</sub>、またはNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>（ここで、該アルキルおよびアリール基は、場合により置換されている）であり；

R<sub>6</sub>は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、またはアリール $C_1-C_6$ アルキル（ここで、該アルキルおよびアリール基は、場合により置換されている）であり；

R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシまたはアリール $C_1-C_6$ アルキ

ルカルボキシ（ここで、該アルキルおよびアリール基は、場合により置換されて  
いる）から独立に選択されるか；あるいは

$R_7$ および $R_8$ は、これらが結合している窒素と一緒に、3～14個の炭素原子  
および窒素、酸素または硫黄から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む  
、飽和、部分飽和または芳香族の環系、2環系または3環系を形成し、この環系  
は、少なくとも1個の $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル  
、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオ  
キシ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $NR_9R_{10}$ または $C_1-C_6$ ア  
ルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル（ここで、 $R_9$ および $R_{10}$ は、水素、 $C_1-C_6$ ア  
ルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、  
アリールカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキ  
ルカルボキシまたはアリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ（ここで、アルキルおよ  
びアリール基は、場合により置換されている）から独立に選択される）で場合に  
より置換されていてもよい；あるいは

$R_7$ および $R_8$ は、独立に、飽和または部分飽和の環状5、6または7員アミン  
、イミドまたはラクタムである]の化合物。

または薬剤学的に許容しうる酸もしくは塩基とのその塩、または任意の光学異  
性体もしくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、または任意の互変異性型

。

【請求項2】 Aがインドリルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】  $R_1$ および $R_2$ がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（こ  
こで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である  
(ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である)、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である、  
請求項2に記載の化合物。

【請求項6】 Aがベンゾ[b]チオフェニルである、請求項1に記載の化  
合物。

【請求項7】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（こ

( 7 )

特表2002-506072

ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である)、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である  
(ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である)、請求項6に記載の化合物。

【請求項9】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である、  
請求項6に記載の化合物。

【請求項10】 Aがベンゾ[b]フラニルである、請求項1に記載の化合  
物。

【請求項11】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である(  
ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である)、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であ  
る(ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である)、請求項10に記載の化合物。

【請求項13】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である  
、請求項10に記載の化合物。

【請求項14】 Aがインダゾリルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である(  
ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である)、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であ  
る(ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である)、請求項14に記載の化合物。

【請求項17】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である  
、請求項14に記載の化合物。

【請求項18】 Aがベンゾ[b]イソオキサゾリルである、請求項1に記  
載の化合物。

【請求項19】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である(  
ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である)、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であ  
る(ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である)、請求項18に記載の化合物。

【請求項21】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である  
、請求項18に記載の化合物。

【請求項22】 Aがベンゾイミダゾリルである、請求項1に記載の化合物

【請求項 23】  $R_1$ および $R_2$ がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項22に記載の化合物。

【請求項 24】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項22に記載の化合物。

【請求項 25】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である、請求項22に記載の化合物。

【請求項 26】 Aがベンゾチアゾリルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 27】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項26に記載の化合物。

【請求項 28】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項26に記載の化合物。

【請求項 29】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である、請求項26に記載の化合物。

【請求項 30】 Aがベンゾオキサゾリルである、請求項1に記載の化合物

【請求項 31】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項30に記載の化合物。

【請求項 32】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項30に記載の化合物。

【請求項 33】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である、請求項30に記載の化合物。

【請求項 34】 Aが4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[2, 3-b]ピリジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 35】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項34に記載の化合物。

【請求項 36】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項34に記載の化合物。

【請求項 37】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である

、請求項34に記載の化合物。

【請求項38】 Aが4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[2, 3-c]ピリジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項39】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項38に記載の化合物。

【請求項40】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項38に記載の化合物。

【請求項41】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である、請求項38に記載の化合物。

【請求項42】 Aが4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[3, 2-c]ピリジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項43】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項42に記載の化合物。

【請求項44】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項42に記載の化合物。

【請求項45】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である、請求項42に記載の化合物。

【請求項46】 Aが4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[3, 2-b]ピリジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項47】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項46に記載の化合物。

【請求項48】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項46に記載の化合物。

【請求項49】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である、請求項46に記載の化合物。

【請求項50】 Aが4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項51】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項50に記載の化合物。

( 10 )

特表2002-506072

【請求項 52】  $R_1$ が5-テトラゾリルであり、そして $R_2$ がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項50に記載の化合物。

【請求項 53】  $R_2$ がCOR<sub>5</sub>または5-テトラゾリルである（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項50に記載の化合物。

【請求項 54】  $R_1$ および $R_2$ がCOOHであり、そして $R_4$ が水素である、請求項50に記載の化合物。

【請求項 55】  $R_3$ がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである（ここで、アルキル基は、場合により置換されている）、請求項52に記載の化合物。

【請求項 56】  $R_1$ が5-テトラゾリルであり、 $R_2$ がCOOHであり、 $R_4$ が水素であり、そして $R_3$ がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである（ここで、アルキル基は、場合により置換されている）、請求項50に記載の化合物。

【請求項 57】  $R_3$ が5位に位置する、請求項55に記載の化合物。

【請求項 58】  $R_3$ が7位に位置する、請求項55に記載の化合物。

【請求項 59】  $R_3$ が5位に位置する、請求項56に記載の化合物。

【請求項 60】  $R_3$ が7位に位置する、請求項56に記載の化合物。

【請求項 61】  $R_1$ および $R_2$ がCOOHであり、 $R_4$ が水素であり、そして $R_3$ がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである（ここで、アルキル基は、場合により置換されている）、請求項50に記載の化合物。

【請求項 62】  $R_3$ が-CH<sub>2</sub>-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>である（ここで、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、上記と同義である）、請求項50に記載の化合物。

【請求項 63】  $R_3$ が-CH<sub>2</sub>-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>である（ここで、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、上記と同義である）、請求項51に記載の化合物。

【請求項 64】  $R_3$ が5位に位置する、請求項62に記載の化合物。

【請求項 65】  $R_3$ が7位に位置する、請求項62に記載の化合物。

【請求項 66】  $R_3$ が5位に位置する、請求項63に記載の化合物。

【請求項 67】  $R_3$ が7位に位置する、請求項63に記載の化合物。

【請求項 68】  $R_3$ が5位に位置する、請求項62に記載の化合物。

【請求項 69】  $R_3$ が7位に位置する、請求項61に記載の化合物。

【請求項 70】 Aが4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4, 7-エタノン-

( 11 )

特表2002-506072

チエノ [2, 3-b] ピリジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項71】  $R_1$ および $R_2$ がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項70に記載の化合物。

【請求項72】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項70に記載の化合物。

【請求項73】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である、請求項70に記載の化合物。

【請求項74】 Aが4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項75】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項74に記載の化合物。

【請求項76】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項74に記載の化合物。

【請求項77】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である、請求項74に記載の化合物。

【請求項78】 Aが4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]チオピラニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項79】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項78に記載の化合物。

【請求項80】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項78に記載の化合物。

【請求項81】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOOHであり、そしてR<sub>4</sub>が水素である、請求項78に記載の化合物。

【請求項82】 Aが4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]チオピラニル-6-オキシドである、請求項1に記載の化合物。

【請求項83】 R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>であり、そしてR<sub>4</sub>が水素である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項82に記載の化合物。

【請求項84】 R<sub>1</sub>が5-テトラゾリルであり、そしてR<sub>2</sub>がCOR<sub>5</sub>である（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項82に記載の化合物。

【請求項 8 5】  $R_1$ および $R_2$ がCOOHであり、そして $R_4$ が水素である  
、請求項 8 2 に記載の化合物。

【請求項 8 6】 Aが4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] チオ  
ピラニル-6, 6-ジオキシドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8 7】  $R_1$ および $R_2$ がCOR<sub>5</sub>であり、そして $R_4$ が水素である（  
ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項 8 6 に記載の化合物。

【請求項 8 8】  $R_1$ が5-テトラゾリルであり、そして $R_2$ がCOR<sub>5</sub>であ  
る（ここで、R<sub>5</sub>は、上記と同義である）、請求項 8 6 に記載の化合物。

【請求項 8 9】  $R_1$ および $R_2$ がCOOHであり、そして $R_4$ が水素である  
、請求項 8 6 に記載の化合物。

【請求項 9 0】 下記から選択される化合物：

2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ [b]  
チオフェン-3-カルボン酸；  
2-(オキサリル-アミノ)-6-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロー  
ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸；  
6-ベンゾイル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
-チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボン酸；  
6-ベンジル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
-チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボン酸；  
2-(オキサリル-アミノ)-6-フェネチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロ-チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボン酸；  
5-ベンゾイル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-3-カルボン酸；  
5-ベンジル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
-チエノ [3, 2-c] ピリジン-3-カルボン酸；  
5-メチル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
-チエノ [3, 2-c] ピリジン-3-カルボン酸；

( 13 )

特表2002-506072

2-(オキサリルーアミノ)-5-フェネチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボン酸；  
 2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸；  
 2-(オキサリルーアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4, 7-エタノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボン酸；  
 2-(オキサリルーアミノ)-6-ピリジン-2-イルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボン酸；  
 2-(オキサリルーアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボン酸；  
 2-(オキサリルーアミノ)-5-((4-オキソクロメン-4H-2-カルボニル)アミノ)メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸；  
 6-(3-メトキシベンジル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボン酸；  
 6-(オキサリルーアミノ)-1H-インドール-7-カルボン酸；  
 6-(オキサリルーアミノ)-1H-インドール-5-カルボン酸；  
 1-(3-メトキシベンジル)-6-(オキサリルーアミノ)-1H-インドール-5-カルボン酸；  
 2-(オキサリルーアミノ)-6-ピリジン-3-イルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボン酸；  
 2-(オキサリルーアミノ)-6-ピリジン-4-イルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボン酸；  
 2-(オキサリルーアミノ)-5-(2'-スピロ[1', 3']ジオキソラン)-6, 7-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸；  
 3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニル)-ビペラジン-1-イルメチル]-6-(オキサリルーアミノ)-1H-インドール-5-カルボン酸；  
 2-(オキサリルーアミノ)-6-キノリン-2-イルメチル-4, 5, 6,

7-テトラヒドロ-チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボン酸；  
2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c]  
] チオピラン-3-カルボン酸；  
2-(オキサリル-アミノ)-6-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ  
[2, 3-c] チオピラン-3-カルボン酸；  
2-(オキサリル-アミノ)-6, 6-ジオキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-  
チエノ [2, 3-c] チオピラン-3-カルボン酸；  
2-(オキサリル-アミノ)-9H-チエノ [2, 3-c] クロメン-3-カ  
ルボン酸；  
2-((2H-テトラゾール-5-カルボニル)アミノ)-4, 7-ジヒドロ  
-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
N-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チ  
エノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)オキサム酸；  
2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c]  
] ピリジン-3, 6-ジカルボン酸6-ベンジルエステル；  
2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c]  
] ピリジン-3, 6-ジカルボン酸6-エチルエステル；  
6-アセチル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
-チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボン酸；  
2-(オキサリル-アミノ)-6-フェニルカルバモイルメチル-4, 5, 6  
, 7-テトラヒドロ-チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボン酸；  
5-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチ  
ル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3  
-c] ピラン-3-カルボン酸；  
5-(ベンゾイルアミノ-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-  
ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
5-ベンゾイルオキシメチル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒド  
ロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
2-(オキサリル-アミノ)-5-(1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-イソイ

ンドール-2-イルメチル) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c]

ピラン-3-カルボン酸；

1-(2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル) -

6-(オキサリル-アミノ)-1H-インドール-7-カルボン酸；

N-(4-カルボキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ [b]

チオフェン-2-イル)-オキサム酸；

N-(4-カルボキシメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ [b]

] チオフェン-2-イル)-オキサム酸；

N-(4-カルボキシメチル-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c]

] ピラン-2-イル)-オキサム酸；

N-(4-カルボキシメチレン-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-

c] ピラン-2-イル)-オキサム酸；

N-(4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-4, 5, 6, 7-テト

ラヒドロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-オキサム酸；

N-(4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-4, 7-ジヒドロ-5

H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-オキサム酸；

2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-フェノキシ-ベンゾイルアミノ)

-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カル

ボン酸；

5-((3, 5-ジメトキシ-ベンゾイルアミノ)-メチル)-2-(オキサ

リル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-

カルボン酸；

5-((3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-メチル)

-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c]

] ピラン-3-カルボン酸；

5-((シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-メチル)-2-(オキサリ

-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カル

ボン酸；

5-((3-ジメチルアミノ-ベンゾイルアミノ)-メチル)-2-(オキサ

リルーアミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((4-アセチルアミノ-ベンゾイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルーアミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((2-シクロヘンタ-2-エニル-アセチルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルーアミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((2-アセチルアミノ-ベンゾイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルーアミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルーアミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((4-ジメチルアミノ-ベンゾイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルーアミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリルーアミノ)-5-((4-フェノキシ-ベンゾイルアミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((4-アセトキシ-ベンゾイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルーアミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(ブタ-2-エノイルアミノ-メチル)-2-(オキサリルーアミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリルーアミノ)-5-((4-オキソ-4-フェニル-ブチリルアミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリルーアミノ)-5-((5-オキソ-ヘキサノイルアミノ)-

メチル) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

4-カルボキシメチル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チエノフェン-3-カルボン酸;

2-(オキサリル-アミノ)-5-((2-チオフェン-2-イル-アセチルアミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(((1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(((1H-インドール-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(((1H-インドール-5-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-ピリジン-3-イル-アクリロイルアミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリル-アミノ)-5-((4-オキソ-4-フェニル-ブタ-2-エノイルアミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((2-(4-ベンジルオキシ-フェノキシ)-アセチルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリル-アミノ)-5-((4-オキソ-4H-クロメン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((5-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミ

ノ) -メチル) -2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-チオフェン-2-イル-アクリロイル-アミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリル-アミノ)-5-((4-オキソ-クロメン-4H-3-カルボニル)アミノ)メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-フェニル-プロピオニル)アミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸;

5-(((フラン-2-カルボニル)アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸;

5-(((ナフタレン-2-カルボニル)アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリル-アミノ)-5-((2-フェノキシ-アセチル)アミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリル-アミノ)-5-(フェニルアセチル)アミノ-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸;

5-((2-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)アセチル)アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸;

5-((2-(4-エトキシ-フェニル)アセチル)アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸;

2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-フェニル-アクリロイル)アミノ)

－メチル)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－((3－(3, 5－ジメトキシフェニル)－アクリロイルアミノ)－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

2－(オキサリル－アミノ)－5－(((5－オキソ－ピロリジン－2－カルボニル)－アミノ)－メチル)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－((フラン－3－カルボニル)－アミノ)－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

2－(オキサリル－アミノ)－5－(((チオフェン－2－カルボニル)－アミノ)－メチル)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－((2－(1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－イソインドール－2－イル)－アセチルアミノ)－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

2－(オキサリル－アミノ)－5－(((ピラジン－2－カルボニル)－アミノ)－メチル)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

2－(オキサリル－アミノ)－5－(((1－オキシ－ピリジン－2－カルボニル)－アミノ)－メチル)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

2－(オキサリル－アミノ)－5－(((ピリジン－2－カルボニル)－アミノ)－メチル)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

2－(オキサリル－アミノ)－5－(((ピリジン－3－カルボニル)－アミノ)－メチル)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5 - ((2 - (3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル) -アセチルアミノ) -メチル) -2 - (オキサリルアミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5 - ((3-ベンゼンスルホニル-プロピオニルアミノ) -メチル) -2 - (オキサリルアミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5 - ((3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) -アクリロイルアミノ) -メチル) -2 - (オキサリルアミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

2 - (オキサリルアミノ) -5 - ((4-オキソ-ペンタ-2-エノイルアミノ) -メチル) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5 - ((3 - (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル) -プロピオニルアミノ) -メチル) -2 - (オキサリルアミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

2 - (オキサリルアミノ) -5 - ((6-オキソ-ヘプタノイルアミノ) -メチル) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5 - ((2 - (4-ジメチルアミノフェニル) -アセチルアミノ) -メチル) -2 - (オキサリルアミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5 - ((ベンゾ(1, 3)ジオキソール-5-カルボニル) -アミノ) -メチル) -2 - (オキサリルアミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5 - ((2-アセチルアミノ-3-フェニル-プロピオニルアミノ) -メチル) -2 - (オキサリルアミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5 - ((2-アセトキシ-ベンゾイルアミノ) -メチル) -2 - (オキサリルアミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カル

ボン酸；

2-(オキサリル-アミノ)-5-((2-オキソ-3-フェニル-プロピオニル-アミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸；

5-((2-ベンゾイル-アミノ-アセチル-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸；

2-(オキサリル-アミノ)-5-((4-オキソ-ペントノイル-アミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸；

5-((3-フラン-2-イル-アクリロイル-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸；

5-((2-アセチル-アミノ-アセチル-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸；

2-(オキサリル-アミノ)-5-((2-フェニルスルファニル-アセチル-アミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸；

5-((2-ベンゼンスルファニル-アセチル-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸；

5-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-アセチル-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸；

5-((3-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-プロピオニル-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸；

5-((3-(2-ニトロ-フェニル)-2-オキソ-プロピオニル-アミノ)

－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－((2－アセチルアミノ－3－フェニル－アクリロイルアミノ)－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－(((1－アセチル－ピロリジン－2－カルボニル)－アミノ)－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－((2－(1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－イソインドール－2－イル)－3－(1H－イミダゾール－4－イル)－プロピオニルアミノ)－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－((4－(3, 4－ジメトキシフェニル)－2－オキソ－ブタ－3－エノイルアミノ)－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－((3－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル－プロピオニルアミノ)－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－((2－(1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－イソインドール－2－イル)－ブチリルアミノ)－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－((2－アセチルアミノ－プロピオニルアミノ)－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－((2－アセチルアミノ－4－メチルスルファニル－ブチリルアミノ)－メチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3－c]ピラン－3－カルボン酸；

5－((2－(1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－イソインドール－2－イル)－4－メチル－ペンタノイルアミノ)－メチル)－2－(オキサリル－ア

ミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((2-アセチルアミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-メチル)-2-((オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-3-フェニル-プロピオニルアミノ)-メチル)-2-((オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((3-フラン-3-イル-アクリロイルアミノ)-メチル)-2-((オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((2-インダン-2-イル-アセチルアミノ)-メチル)-2-((オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロ-アントラセン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-((オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((2-(ナフタレン-1-イルオキシ)-アセチルアミノ)-メチル)-2-((オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

2-((オキサリル-アミノ)-5-((4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

2-((オキサリル-アミノ)-5-((3-オキソ-インダン-1-カルボニル)-アミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-((2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオニルアミノ)-メチル)-2-((オキサリル-アミノ)-4,

7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
 7-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
 7-(アセチルアミノ-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
 2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-オキソ-インダン-1-カルボニル)アミノ)メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
 5-(2, 4-ジオキソ-チアゾリジン-3-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
 5-(5, 6-ジクロロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
 5-(1, 3-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
 2-(オキサリル-アミノ)-5-(1, 1, 3-トリオキソ-1, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-2-イルメチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
 5-[(4-メトキシ-ベンゼンスルホニルアミノ)-メチル]-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；  
 N-(6-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-オキサム酸；  
 2-(オキサリル-アミノ)-6-(2'-スピロ[1', 3']ジオキソラン)-6, 7-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸；  
 5-(2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イルメチル)-2-

(オキサリルーアミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラ  
ン-3-カルボン酸;

5-(5-クロロ-1, 3-ジオキソ-6-スルファモイル-1, 3-ジヒド  
ロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7  
-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(5, 7-ジオキソ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [3, 4-b] ピリジン  
-6-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-  
チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-ピロロ [3, 4-c] ピリジン  
-2-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-  
チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(5, 7-ジオキソ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [3, 4-b] ピラジン  
-6-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-  
チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(5-ニトロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-  
2-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チ  
エノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(1, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル  
メチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2  
, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(4, 6-ジオキソ-4H, 6H-チエノ [3, 4-c] ピロール-5-  
イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ  
[2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(4, 6-ジオキソ-4H, 6H-チエノ [3, 4-c] ピロール-5-  
イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ  
[2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5-(4, 6-ジオキソ-2, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-c] ピ  
ラゾール-5-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ  
-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5- (4, 6-ジオキソ-4, 6-ジヒドロ-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-5-イルメチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5- (2-アセチルアミノ-4, 6-ジオキソ-4, 6-ジヒドロ-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-5-イルメチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5- (5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5- (5-メトキシ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5- (4-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5- (4-メトキシ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5- (4-ニトロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5- (4-アセチル-2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5- (2, 6-ジオキソ-4-トリフルオロメタンスルホニル-ビペラジン-1-イルメチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸;

5- (4-メタンスルホニル-2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3]

-c] ピラン-3-カルボン酸；

5-(5-メチルカルバモイル-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-1イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；

5-(5-エチルカルバモイル-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-1イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；

5-(5-プロピルカルバモイル-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-1イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；

2-(オキサリル-アミノ)-5-(1-チオキソ-1, 3-ジヒドロ-1イソインドール-2-イルメチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；

5-(4-ジメチルカルバモイル-2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；

5-(4-メチルカルバモイル-2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；

5-(2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；

5-(4-カルバモイルメチル-2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；

5-(4-カルボキシメチル-2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸；

5-(3, 5-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-5H-ベンゾ [f] [1, 4]

オキサゼピン-4-イルメチル) -2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸；  
 5-(2-アセチルアミノ-5, 7-ジオキソ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸；  
 5-(4-(4-アセチルアミノ-ベンゼンスルホニル)-2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸；  
 5-(4-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

またはその薬剤学的に許容しうる塩。

【請求項 9 1】 プロテインチロシンホスファターゼ (Protein Tyrosine Phosphatases) のインヒビターまたはモジュレーターとして作用する、前記請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9 2】 請求項 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬剤学的に許容しうる酸もしくは塩基とのその薬剤学的に許容しうる塩、または任意の光学異性体もしくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、または任意の互変異性型を、1つまたはそれ以上の薬剤学的に許容しうる担体または希釈剤と一緒に含むことを特徴とする、I 型糖尿病、II 型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性または肥満を治療するのに適切な医薬組成物。

【請求項 9 3】 請求項 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬剤学的に許容しうる酸もしくは塩基とのその薬剤学的に許容しうる塩、または任意の光学異性体もしくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、または任意の互変異性型を、1つまたはそれ以上の薬剤学的に許容しうる担体または希釈剤と一緒に含むことを特徴とする、自己免疫を含む免疫機能障害、凝固系の機能障害を伴う疾患、喘息を含むアレルギー疾患、骨粗鬆症、癌及び乾癬を含む増殖性障害、成長ホルモンの合成または作用の低下または上昇を伴う疾患、成長ホルモンの放出を調節するか、またはこれに応答する、ホルモンまたはサイトカインの合

成の低下または上昇を伴う疾患、アルツハイマー病および精神分裂病を含む脳の疾患、および感染症を治療するのに適切な医薬組成物。

【請求項 9 4】 経口投与単位または非経口投与単位の剤型の、請求項 9 1、9 2 または 9 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 5】 該化合物が、1日当たり約 0. 05 ~ 1000 mg、好ましくは約 0. 1 ~ 500 mg の範囲、そして特に 50 ~ 200 mg の範囲の用量で投与される、請求項 9 1、9 2 または 9 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 6】 治療用途のための、請求項 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬剤学的に許容しうる酸もしくは塩基とのその薬剤学的に許容しうる塩、または任意の光学異性体もしくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、または任意の互変異性型。

【請求項 9 7】 I 型糖尿病、II 型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性または肥満の治療または予防における治療用途のための、請求項 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬剤学的に許容しうる酸もしくは塩基とのその薬剤学的に許容しうる塩、または任意の光学異性体もしくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、または任意の互変異性型。

【請求項 9 8】 自己免疫を含む免疫機能障害、凝固系の機能障害を伴う疾患、喘息を含むアレルギー疾患、骨粗鬆症、癌及び乾癬を含む増殖性障害、成長ホルモンの合成または作用の低下または上昇を伴う疾患、成長ホルモンの放出を調節するか、またはこれに応答する、ホルモンまたはサイトカインの合成の低下または上昇を伴う疾患、アルツハイマー病および精神分裂病を含む脳の疾患、および感染症の治療または予防における治療用途のための、請求項 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬剤学的に許容しうる酸もしくは塩基とのその薬剤学的に許容しうる塩、または任意の光学異性体もしくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、または任意の互変異性型。

【請求項 9 9】 医薬としての、請求項 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬剤学的に許容しうる酸もしくは塩基とのその薬剤学的に許容しうる塩、または任意の光学異性体もしくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、または任意の互変異性型の使用。

【請求項 100】 医薬を製造するための、請求項 1～90 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 101】 I 型糖尿病、II型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性または肥満の治療または予防に適した医薬の製造のための、請求項 1～90 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬剤学的に許容しうる酸もしくは塩基とのその薬剤学的に許容しうる塩、または任意の光学異性体もしくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、または任意の互変異性型の使用。

【請求項 102】 自己免疫を含む免疫機能障害、凝固系の機能障害を伴う疾患、喘息を含むアレルギー疾患、骨粗鬆症、癌及び乾癬を含む増殖性障害、成長ホルモンの合成または作用の低下または上昇を伴う疾患、成長ホルモンの放出を調節するか、またはこれに応答する、ホルモンまたはサイトカインの合成の低下または上昇を伴う疾患、アルツハイマー病および精神分裂病を含む脳の疾患、および感染症の治療または予防に適した医薬の製造のための、請求項 1～90 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬剤学的に許容しうる酸もしくは塩基とのその薬剤学的に許容しうる塩、または任意の光学異性体もしくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、または任意の互変異性型の使用。

【請求項 103】 I 型糖尿病、II型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性または肥満の治療方法であって、これを必要とする被験者に有効量の請求項 1～90 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 104】 自己免疫を含む免疫機能障害、凝固系の機能障害を伴う疾患、喘息を含むアレルギー疾患、骨粗鬆症、癌及び乾癬を含む増殖性障害、成長ホルモンの合成または作用の低下または上昇を伴う疾患、成長ホルモンの放出を調節するか、またはこれに応答する、ホルモンまたはサイトカインの合成の低下または上昇を伴う疾患、アルツハイマー病および精神分裂病を含む脳の疾患、および感染症の治療方法であって、これを必要とする被験者に有効量の請求項 1～90 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 105】 特に I 型糖尿病、II型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性または肥満の治療または予防において使用される、医薬の製造方法であつて、請求項 1～90 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬剤学的に許容しうる

その塩をガレヌス製剤の投与剤型にすることを特徴とする方法。

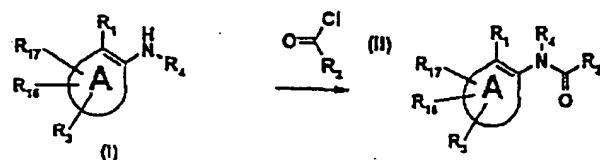
【請求項 106】 特に自己免疫を含む免疫機能障害、凝固系の機能障害を伴う疾患、喘息を含むアレルギー疾患、骨粗鬆症、癌及び乾癬を含む増殖性障害、成長ホルモンの合成または作用の低下または上昇を伴う疾患、成長ホルモンの放出を調節するか、またはこれに応答する、ホルモンまたはサイトカインの合成の低下または上昇を伴う疾患、アルツハイマー病および精神分裂病を含む脳の疾患、および感染症の治療または予防において使用される、医薬の製造方法であつて、請求項 1～90 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬剤学的に許容しうるその塩をガレヌス製剤の投与剤型にすることを特徴とする方法。

【請求項 107】 本明細書に記載される、任意の新規な特色または特色的組合せ。

【請求項 108】 式 1 の化合物の製造方法であつて、

a)

【化6】



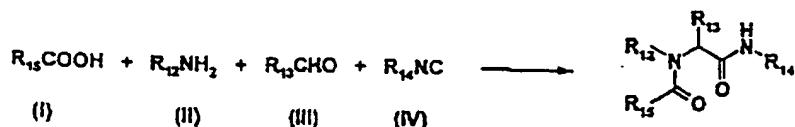
式 (I) のアミノ置換化合物を式 (II) の酸塩化物（ここで、A、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>は、上記と同義である）と反応させるか、または

b)

【化7】

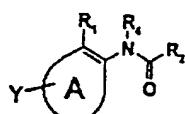
( 32 )

特表2002-506072



カルボン酸 (I)、第1級アミン (II) およびアルデヒド (III) をイソシアニド (IV) [ここで、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、および $R_{15}$ は、上記と同義に、水素、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル（アルキルおよびアリール基は、上記と同義に、場合により置換されている）よりなる群から独立に選択されるか；または $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、および $R_{15}$ は、

【化8】



（式中、Yは、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、および $R_{15}$ の結合点を示し、そしてA、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_4$ は、上記と同義である）から独立に選択される] と反応させるか、または

c)

成分の任意の1つを固相支持体に結合させて、それにより合成がコンビナトリアル化学様式で遂行される、上述の4成分ウギ (Ugi) 反応（方法 b））を行うことを特徴とする、上記方法。

【請求項109】 SH2ドメインを含むタンパク質を含むpTyr認識単位を有する分子のリガンド、インヒビターまたはモジュレーターとして作用する、請求項1～90に記載の化合物。

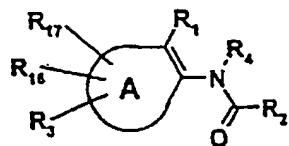
## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

発明の分野

本発明は、

## 【化9】



式1

## 【0002】

という化学式をもち、PTPIB, CD45, SHP-1, SHP-2, PTP2, LAR及びHePTPなどといったプロテインチロシンホスファターゼ(PTase)の薬学的に有利な阻害物質である新しい化合物、その調製方法、それを含む組成物、薬剤としてのかかる化合物の使用及び治療におけるその利用に関する。なお式中、A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>16</sub>及びR<sub>17</sub>については、以下でさらに詳しく定義づけされている。

## 【0003】

PTPasesは、代謝、成長、増殖及び分化に関与する基礎的な細胞シグナリングメカニズムの細胞内変調及び調節において主要な役割を果たすものであることが、発見されてきた(Flint et al., The EMBO J. 12:1937-46(1993); Fischer et al, Science 253:401-6(1991))、チロシンホスファターゼの過剰発現又は改変された活動は同様に、さまざまな疾病の症候及び進行に寄与する可能性がある(Wiener, et al., J. Natl. cancer Inst. 86:372-8 (1994); Hunter and Cooper, Ann. Rev. Biochem. 54:897-930(1985))。

## 【0004】

さらに：これらのPTPase の阻害が、第1種糖尿病及び第2種糖尿病、自己免疫疾患、急性及び慢性炎症、骨粗鬆症そしてさまざまな形の癌といったような或る種の疾病を治療する一助となりうることを示唆する証拠が増えている。

#### 【0005】

##### 発明の背景

タンパク質のリン酸化は、現在、細胞機能のさまざまな段階の間にシグナルを形質導入するために細胞が利用する重要なメカニズムとして充分に認知されている (Fischer et al., Science 253:401-6(1991) ; Flint et al., The EMBO J. 12:1937-46(1993))。ホスファターゼには、少なくとも2つの主要なクラスが存在する：すなわち（1）セリン又はトレオニン半分の上にリン酸基（単複）を含むタンパク質（又はペプチド）を脱リン酸化するもの（Ser/Thr ホスファターゼと呼ばれる）及び（2）アミノ酸チロシンからリン酸塩基（単複）を除去するもの（プロテインチロシンホスファターゼ又はPTPase と呼ばれる）である。

#### 【0006】

PTPase は、a) 細胞内又は非膜貫通型PTPase 及び b) レセプタータイプ又は膜貫通型PTPase という2つのグループに分類することができる酵素の1系統群である。

細胞内PTPase : 大部分の既知の細胞内タイプのPTPase は、220～240個のアミノ酸残基から成る单一の保存された触媒ホスファターゼドメインを含有する。PTPase ドメインの外側の領域は、細胞内PTPase を細胞レベル下に局在化させる上で重要な役割を果たすものと考えられている (Mauro, L.J. 及び Dixon, J.E. TIBS 19:151-155(1994))。

#### 【0007】

精製及び特徴づけの対象となった最初の細胞内PTPaseは、人間の胎盤から分離されたPTP1Bであった (Tonks et al., J. Biol. Chem. 263:6722-6730(1988))。程なく、PTP1Bがクローニングされた (Charbonneau et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5252-5256(1989) ; Chemoff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2735-2739(1989))。細胞内PTPaseのその他の例としては、次のものがある  
：

## 【0008】

(1) T細胞PTPase (Cool et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5257-5261 (1989))、(2) ラットの脳PTPase (Guan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1501-1502 (1990))、(3) 神経細胞ホスファターゼSTEP (Lombroso et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7242-7246 (1991))，

## 【0009】

(4) PTPaseを含有するエズリンードメイン：PTPMEG1 (Guet al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5867-5871 (1991))，PTPH1 (Yang and Tonks, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5949-5953 (1991))，PTPD1及びPTPD2 (Moller et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:7477-7481 (1994))，FAP-1/BAS (Sato et al., Science 268:411-415 (1995) ; Banville et al., J. Biol. Chem. 269:22320-22327 (1994) ; Maekawa et al., FEBS Letters 337:200-206 (1994))，及びPTPaseを含むSH2ドメイン；PTP1C/SH-PTP1/SHP-1 (Plutzky et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:1123-1127 (1992)) ; Shen et al., Nature Lond 352:736-739 (1991) 及びPTP1D/Syp/SH-PTP2/SHP-2 (Vogel et al., Science 259:1611-1614 (1993) ; Feng et al., Science 259:1607-1611 (1993) ; Bastein et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 196:124-133 (1993))。

## 【0010】

低分子量のホスホチロシン-プロテインホスファターゼ (LW-PTPase)は、上述の細胞内PTPaseに対する配列同一性をほとんど示さない。しかしながら、この酵素は、以下の特徴に起因して、PTPase系統群に属している：すなわち (i) これはPTPase活性部位モチーフ：Cys-Xxx-Xxx-Xxx-Xxx-Xxx-Argを有する (Cirri et al., Eur. J. Biochem. 214:647-657 (1993)) ; (ii) このCys残基は、「従来の」PTPaseでの状況に類似する触媒反応中にホスホ中間体を形成する (Cirri et al., 前出、Chlarugi et al., FEBS Lett. 310:9-12 (1992)) ; (iii) 分子の全体的折畳みは、PTP1B及びYersinia PTPと驚くべきレベルの類似を示す。 (Su et al., Nature 370:575-578 (1994))。

## 【0011】

レセプタタイプのPTPaseは a) 推定上のリガンド結合細胞外ドメイン、b)

膜内外セグメント及び c) 細胞内触媒領域から成る。レセプタタイプのPTPase の推定上のリガンド結合細胞外ドメインの構造及びサイズは、かなり発散的である。これとは対照的に、レセプタタイプのPTPaseの細胞内触媒領域は、互いにそして細胞内PTPaseに対して高い相同意をもつ。大部分のレセプタタイプのPTPase は、2つの縦列に重複した触媒PTPaseドメインを有する。

#### 【0012】

同定すべき最初のレセプタタイプPTPaseは、PTP/Bに対する相同意に基づいてこのクラスの酵素に属するものとして認識された (1) CD45/LCA (Ralph, S. J., EMBO J. 6:1251-1257(1987) ) , 及び (2) LAR (Streuli et al., J. Exp. Med. 168:1523-1530(1988) ) であった。 (Charbonneau et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA86:5252-5256(1989) ) 。CD45は、高分子量の糖タンパク質の系統群であり、最も豊富に存在する白血球細胞表面糖タンパク質の1つであり、専ら造血系の細胞上でのみ発現されるように思われる (Trowbridge 及び Thomas Ann. Rev. Immunol. 12:85-116(1994) ) 。

#### 【0013】

PTPase系統群の構成員としてのCD45及びLARの同定には、レセプタタイプのPTPaseグループのいくつかの異なる構成員の同定及びクローニングがすぐ後に続いていた。かくして5つの異なるPTPaseすなわち (3) PTP $\alpha$ , (4) PTP $\beta$ , (5) PTP $\delta$ , (6) PTP $\epsilon$ , 及び (7) PTP $\zeta$ 、初期の1つの研究の中で同定された (Krueger et al., EMBO J. 9:3241-3252(1990) ) 。

#### 【0014】

その他のレセプタタイプのPTPaseの例としては、(8) PTP $\gamma$  (Krueger 及び Saito, Proc. Natl. Acad. Sci. USA89:7417-7421(1992) ) と同様に細胞外領域内に炭酸脱水酵素様のドメインを含むPTP $\gamma$  (Bamea et al., Mol. Cell. Biol. 13: 1497-1506(1995) ) (9) PTP $\mu$  (Gebbink et al., FEBS Letters 290:123-130(1991) ) , (10) PTP $\kappa$  (jiang et al., Mol. Cell. Biol. 13:2942-2951(1993) ) が含まれる。

#### 【0015】

構造上の差異に基づいて、レセプタタイプのPTPaseを次のような亜型に分類す

ることができる (Fischer et al., Science 253:401-406(1991)) : (I) CD45 ; (II) LAR, PTPd, (11) PTP $\sigma$  ; (III) PTPb, (12) SAP-1 (Matozaki et al., J. Biol. Chem. 269:2075-2081(1994)) , (13) PTP-U2/GLEPP1 (Seimiya et al., Oncogene 10:1731-1738(1995) ; Thomas et al., J. Biol. Chem. 269:19953-19962(1994) ) 及び (14) DEP-1 ; (IV) PTAa, #PTPe。IV型を除く全てのレセプタタイプのPTPaseは、2つのPTPaseドメインを含む。

#### 【0016】

新しいPTPaseは、連続的に同定され、ヒトゲノムの中には500以上すなわちプロテインチロシンキナーゼスーパーファミリーの予測されたサイズに近い異なる種が発見されるものと予想されている (Hanks and Hunter, FASEB J. 9:576-596(1995) ) 。

#### 【0017】

PTPaseは、プロテインチロシンキナーゼ (PTK) に対する生物学的な相対物である。従って、PTPaseの1つの重要な機能は、PTKの活性を制御つまりダウンリギュレートすることにある。しかしながら、PTPasesの機能についてのより複雑なイメージが今現われている。一部のPTPaseが実際に細胞シグナリングの正の媒介物質として作用する可能性があることを、いくつかの研究が示している。

#### 【0018】

一例を挙げると、SH2ドメインを含有するPTP 1Dは、インシュリン刺激型Ras活性化における正の媒介物質 (Noguchi et al., Mol. Cell. Biol. 14:6674-6682(1994) ) そして成長因子誘発型分裂促進シグナル形質導入 (Xiao et al., J. Biol. Chem. 269:21244-21248(1994) ) の正の媒介物質として作用するものと思われ、一方、相同なPTP1Cは、成長因子刺激型増殖の負の調節物質として作用するように思われる (Bignon and Siminovitch, Clin. Immunol. Immunopathol. 73:168-179(1994) ) 。

#### 【0019】

正の調節物質としてのPTPaseのもう1つの例は、チロシンキナーゼのSrc系統群の活性化を定義するように設計された研究によって提供された。特にいくつかの実証用系統が、CD45が、おそらくは Fyn 及び LckのC末端チロシンの脱リン

酸化を通して、造血細胞の活性化を正に調節しているということを示している（ Chan et al., Annu. Rev. Immunol. 12:555-592(1994) ）。

#### 【0020】

2重特異性の (dual specificity) プロテインチロシンホスファターゼ (dsPTase) は、リン光体ーセリン／トレオニンからと同様、リンチロシンからもリン酸塩を加水分解できるPTPase系統群内で1つのサブクラスを構成する。dsPTPは、PTPaseのサイン配列すなわち His-Cys-Xxx-Xxx-Gly-Xxx-Xxx-Arg. を含有する。少なくとも3つのdsPTPaseが、細胞外シグナル調節型キナーゼ (ERKs) /マイトジエン活性化型プロテインキナーゼ (MAPK) を脱リン酸化し不活性化することが実証されてきた：

#### 【0021】

すわなちMAPKホスファターゼ (CL100, 3CH134) (Charles et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5292-5296(1993)) ; PAC-1 (Ward et al., Nature 367:651-654(1994)) ; rVH6 (Mourey et al., J. Biol. Chem. 271:3795-3802(1996)) 。dsPTPaseの転写は、異なる刺激、例えば酸化ストレス又は熱ショックによって誘発される (Ishibashi et al., J. Biol. Chem. 269:29897-29902(1994) ; Keys e and Emslie, Nature 359:644-647(1992) ) 。

#### 【0022】

さらにこれらは、細胞サイクルの調節にも関与する可能性がある；すなわち cdc25 (Millar 及び Russell, Cell 68:407-410(1992) ) ; KAP (Hannon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:1731-1735(1994) ) 。興味深いことに、2重特異的ホスファターゼ、cdc25によるcdc 2の脱リン酸化が、酵母内での有糸分裂のために必要とされる (Walton and Dixon, Annu. Rev. Biochem. 62:101-120(1993) により再考されている) 。

#### 【0023】

PTPaseは、当初、さまざまな人工的基質を用いて細胞及び組織リゼイトから同定され精製され、従って、その天然の脱リン酸化機能については充分に知られていないかった。チロシンキナーゼによるチロシンリン酸化は通常、細胞増殖、細胞形質転換及び細胞分化と結びつけられることから、PTPaseも又これらの事象に結

びつけられると仮定された。この結びつきは現在、数多くのPTPasesについてあてはまっていることが立証されてきた。

#### 【0024】

その構造が最近解明されたホスファターゼであるPTP1B (Barford et al., Science 263:1397-1404(1994)) は、インシュリン誘発型卵母細胞突然変異 (Flint et al., The EMBO J. 12:1937-46(1993)) に関与していることが示されており、最近になって、この酵素の過剰発現がp185<sup>c-erb B2</sup>関連乳癌及び卵巣癌に関与している可能性があることが示唆されている (Wiener. et al., J. Natl. cancer Inst. 86:372-8(1994) ; Weiner et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 170:1177-883(1994) )。インシュリン誘発型卵母細胞突然変異メカニズムは、S6キナーゼの活性化を遮断するPTP1Bの能力と相関してきた。

#### 【0025】

癌との関連づけは、PTP1Bの過剰発現が卵巣及び乳癌におけるp185<sup>c-erb B2</sup>のレベル増加と充分に相関されることを示唆する最近の証拠である。疾病の病因論及び進行におけるPTP1Bの役割はいまだに解明されていない。従ってPTP1Bの阻害物質は、癌におけるPTP1Bの役割を明らかにする一助となり、一部のケースでは、或る種の形態の癌のための治療的処置を提供するかもしれない。

#### 【0026】

新たに論述された一定数のその他のホスファターゼの活性は、現在調査中である。これらのうちの2つすなわちSHP-1及びSyp/PTP1D/SHPTP2/PTP2C/SHP-2は、近年、血小板由来成長因子及び表皮細胞成長因子により誘発される応答の活性化に関与してきた (Li et al., Mole. Cell. Biol. 14:509-17(1994) )。両方の成長因子共、正常な細胞プロセッシングならびに癌や動脈硬化といったような病的状態に関与することから、これらのホスファターゼの阻害物質が同様に治療的効力を示すであろうという仮説が立てられている。従って、さまざまなPTPaseに対する阻害活性を示す本発明の化合物は、上述の疾病的治療又は管理において適用される。

#### 【0027】

PTPase : インシュリンレセプターシグナリング経路／糖尿病

インシュリンは、異なる代謝プロセスの重要な調節物質であり、血中グルコースの制御において主要な役割を果たす。その合成又はシグナリングに関係する欠陥は、真性糖尿病を導く。そのレセプタに対するインシュリンの結合は、b-サブユニットの細胞内部分の中の複数のチロシン残基の急速な（自己）リン酸化をひき起こす。

#### 【0028】

3つの密に位置づけされたチロシン残基（チロシン-1150ドメイン）は全て、インシュリンレセプタ基質-1（IRS-1）を含めたその他の細胞基質のチロシンリン酸化によりさらに下流側にシグナルを伝送するインシュリンレセプタチロシンキナーゼ（IRTK）の完全な活性を得るべくリン酸化されなくてはならない（Wilden et al., J. Biol. Chem. 267:16660-16668(1992) ; Myers 及び White, Diabetes 42:643-650(1993) ; Lee 及び Pilch, Am. J. Physiol. 266:C319-C334(1994) ; White et al., J. Biol. Chem. 263:2969-2980(1988) ）。

#### 【0029】

チロシンートリプレットの機能のための構造的ベースは、チロシン-1150でその未リン酸化状態で自己阻害性をもつことを示した最近のIRTKのX線結晶構造解析的研究によって提供されている（Hubbard et al., Nature 372:746-754(1994)）。

#### 【0030】

いくつかの研究は明らかに、自己リン酸化されたIRTKが、*in vitro* での脱リン酸化により逆転され得るということを示しており（Goldstein, Receptor 3:1-15(1993) ; Mooney and Anderson, J. Biol. Chem. 264:6850-6857(1989) 中で再考されている）、ここで-3リン酸化チロシン-1150ドメインは、ジー及びモノリン酸化形態に比べた場合にプロテインチロシンホスファターゼ（PTPase）に対する最も感受性の高い標的である（King et al., Biochem. J. 275:413-418(1991)）。

#### 【0031】

従って、このチロシンートリプレットがIRTK活性の制御スイッチとして機能すると推測したくなる（Khan et al., J. Biol. Chem. 264:12931-12940(1989)

; Faure et al., J. Biol. Chem. 267:11215-11221(1992); Rothenberg et al., J. Biol. Chem. 266:8302-8311(1991)。インシュリンシグナリング経路に対するPTPaseの密なカップリングは、ラットの肝癌細胞内 (Meyerovitch et al., Biochemistry 31:10338-10344(1992) ) 及びアロキサン糖尿病のラットからの肝臓内 (Boylan et al., J. Clin. Invest. 90:174-179(1992) ) のPTPase活性をインシュリンが異なる形で調節するという発見事実によってさらに明らかにされている。

#### 【0032】

IRTK調節に関するPTPaseの同一性については、比較的わずかしか知られていない。しかしながら、インシュリンレセプタに向かっての活性をもつPTPaseの存在は、以上に記したように実証可能である。さらに、全細胞に対し強いPTPase阻害物質の過ヴァナジン酸塩を添加したとき、ほとんど完全なインシュリン応答が脂肪細胞 (Fantus et al., Biochemistry 28:8864-8871(1989); Eriksson et al., Diabetologia 39:235-242(1995)) 及び骨格筋 (Leighton et al., Biochem. J. 276:289-292(1991) ) の中で得られる。

#### 【0033】

さらに最近の研究により、新しいクラスのペルオキソヴァナジウムが *in vivo* で効能の高い低血糖化合物として作用することがわかっている (Posner et al. 前出)。これらの化合物のうちの2つが、EGFレセプタのものに比べインシュリンレセプタの脱リン酸化のより効能の高い阻害物質であることが実証された。

#### 【0034】

近年になって、PTPaseを含有する汎存的に発現されたSH2ドメイン、PTP1D (Vogel et al., 1993, 前出) がIRS-1と結びつきそれを脱リン酸化するものの、見かけ上 IR自体とは結びつかず脱リン酸化もしないということが発見された。(Kuhne et al., J. Biol. Chem. 268:11479-11481(1993); (Kuhne et al., J. Biol. Chem. 269:15833-15837(1994) )。

#### 【0035】

以前の研究は、IRTK調節を担うPTPaseが、膜関連 (Faure et al., J. Biol. Chem. 267:11215-11221(1992)) 及びグリコシリ化分子 (Haenng et al., Biochemi

stry 23:3298-3306(1984) ; Sale. Adv. Prot. Phosphatases 6:159-186(1991))

のクラスに属することを示唆している。Hashimoto et al.は、無傷の細胞の中でのインシュリンレセプタの生理学的調節においてLARが1つの役割を果たすかもしれないということを提案した (Hashimoto et al., J. Biol. Chem. 267:13811-13814(1992) )。

#### 【0036】

その結論は、組換え型PTP1BならびにLAR及びPTPaの細胞質ドメインを用いて精製済みIRの脱リン酸化／不活性化の速度を比較することによって達成された。最近、ラット肝癌細胞系統中でのインシュリンシグナリングに対するLARの効果を研究するためにアンチセンス阻害が使用された (Kulas et al., J. Biol. Chem. 270:2435-2438(1995) )。LARタンパク質レベルの約60パーセントの抑圧が、インシュリン誘発型自己リン酸化の約150パーセントの増加と並行していた。

#### 【0037】

しかしながら、IRTK活性の増大はわずかな35パーセントしか見られなかったのに対し、インシュリン依存性ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3-キナーゼ)活性は350パーセントと著しく増大した。LARレベルの低減は、IRTKチロシンのリン酸化又は活性の基礎レベルを改変しなかった。著者らは、LARが、インシュリンレセプタ自体か又は下流側基質のいずれかに対するPI3-キナーゼの活性化のために非常に重要であるチロシン残基を特異的に脱リン酸化することができると推測している。

#### 【0038】

これまでの報告書は、src活性化 (Zheng et al., Nature 359:336-339(1992) ; den Hertog et al., EMBO J. 12:3789-3798(1993)) 及びGRB-2との相互作用 (den Hertog et al., EMBO J. 13:3020-3032(1994) ; Su et al., J. Biol. Chem. 269:18731-18734(1994) ) を通してのシグナル形質導入におけるPTPaの役割を指摘しているが、最近の研究では、このホスファターゼ及びその近親のPTPeについてインシュリンレセプタシグナルの負の調節物質としての機能を示唆している (Moller et al., 1995前出)。

## 【0039】

この研究は同様に、レセプタ様のPTPaseがIRTKの調節において多大な役割を果たし、一方細胞内PTPaseが、インシュリンレセプタに向かう活性を、あったとしてもわずかしかもたないと思われるということも示している。PTPase a及びeの負の調節活性の標的はレセプタ自体であると思われるものの、細胞内TC-PTPのダウン変調効果は、IR活性化されたシグナルにおける下流側機能に起因すると思われる。PTP 1B及びTC-PTPは密に関係しているが、PTP 1Bはインシュリン処置された細胞のリン酸化パターンに対しわずかしか影響をもたなかつた。

## 【0040】

両方のPTPase共、その細胞レベル下の局在化ひいては明確な細胞基質に対するそのアクセスを決定する全く異なる構造的特長を有する (Frangione et al., Cell 68:545-560(1992) ; Faure and Posner, Glia 9:311-314(1993) )。従って、IRTKに向かってのPTP 1B及びTC-PTPの活性の欠如は、少なくとも部分的に、それらが、活性化されたインシュリンレセプタと同時局在化しないという事実によって説明がつく。この見解を裏づけとして、細胞レベル下の局在化研究 (Faure et al., J. Biol. Chem. 267:11215-11221(1992) ) に基づく肝細胞内のIR関連PTPaseの候補として、PTP 1B及びTC-PTPは除外された。

## 【0041】

造血細胞に特異的であると信じられている膜内外PTPase CD45は、最近の研究において、ヒト多発性骨髄腫細胞系統U266内のインシュリンレセプタチロシンキナーゼを負に調節するものであることがわかった (Kulas et al., J. Biol. Chem. 271:755-760(1996) )。

## 【0042】

PTPase : ソマトスタチン

ソマトスタチンは、細胞増殖を含め、いくつかの生物学的機能を阻害する (Lamberts et al., Molec. Endocrinol. 8:1289-1297(1994) )。ソマトスタチンの抗増殖活性の一部分は、そのホルモン及び成長因子（例えば成長ホルモン及び表皮成長因子）分泌阻害に対する2次的なものであるものの、ソマトスタチンのその他の抗増殖効果は、標的細胞に対する直接的効果に起因している。

## 【0043】

一例を挙げると、ソマトスタチン類似体は、恐らくは細胞内のPTPaseレベルの全体的活性化ではなくむしろ单一のPTPase又はPTPaseサブセットの刺激を介して、膵臓癌の成長を阻害する (Liebow et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2003-2007(1989) ; Colas et al., Eur. J. Biochem. 207:1017-1024(1992) )。

最近の研究においては、CHO-K1細胞内で安定した形で発現された、SSTR2ではなくソマトスタチンレセプタSTR1のソマトスタチン刺激が、PTPase活性を刺激することができ、この刺激が百日ぜき毒素に対する感受性をもつことが発見された。ホルモン及び成長因子分泌に対するソマトスタチンの効果がホルモン産生細胞内のPTPase活性の類似の刺激によってひき起されるか否かは、今後見極めるべきことである。

## 【0044】

PTPases : 免疫系／自己免疫

いくつかの研究は、レセプタタイプのPTPase CD45が、T細胞活性化の開始のみならず、T細胞レセプタが媒介するシグナリングカスケードを維持するために非常に重要な役割を果たしているということを示唆している。これらの研究は、(Weiss A. Ann. Rev. Genet. 25:487-510(1991) ; Chan et al., Annu. Rev. Immunol. 12:555-592(1994) ; Trowbridge and Thomas, Annu. Rev. Immunol. 12:85-116(1994) ) の中で再考されている。

## 【0045】

CD45は、細胞表面糖タンパク質のうちでも最も豊富なものの中でも最も一つであり、専ら造血細胞上でのみ発現されている。T細胞においては、CD45がリンパ球のシグナル形質導入機構の非常に重要な構成要素の一つであることが示されてきた。特に、抗原がT細胞レセプタに結合された後のTリンパ球の抗原刺激による増殖においてCD45 ホスファターゼが中枢的役割を果たすことが示唆されてきた (Trowbridge, Ann. Rev. Immunol. 12:85-116(1994) )。

## 【0046】

いくつかの研究が、CD45のPTPase活性が、Src系統群のプロテインチロシンキナーゼのリンパ球特異的構成員であるLckの活性化において役割を果たすことを

示唆している (Mustelin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:6302-6306(1989); Ostergaard et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:8959-8963(1989) ) 。これらの著者はCD45のホスファターゼ活性が、それ自体T細胞の活性化に関連づけできるC末端チロシン残基の脱リン酸化により Lckを活性化するという仮説を立てた。

#### 【0047】

最近の研究で、組換え型p56 lckが、組換え型CD45細胞質ドメインのタンパク質と特異的に結びつき、関係あるPTPaの細胞質ドメインには結びつかないということが発見された (Ng et al., J. Biol. Chem. 271:1295-1300(1996) )。p56 lck-CD45の相互作用は、ホスフォチロシンを必要としない非慣習的SH2ドメイン相互作用を介して媒介されると思われる。未熟なB細胞においては、Src系統群のプロテインチロシンキナーゼのもう1つの構成員、Fynが、Lck及びSykに比べCD45に対する選択的基質であると思われる (Katagiri et al., J. Biol. Chem. 270:27987-27990(1995) )。

#### 【0048】

CD45-エキソン6についての突然変異を伴う遺伝子導入マウスを用いた研究は、成熟T細胞の欠如を提示した。これらのマウスは、標準的なT細胞媒介応答で抗原対応量に応答しなかった (Kishihara et al., Cell 74:143-56(1993) )。従ってCD45 ホスファターゼの阻害物質は、自己免疫疾患に付随する条件においてひじょうに有効な治療的作用物質となる。

#### 【0049】

CD45は同様に、抗体媒介のコスト細胞脱顆粒にとって不可欠なものであることも示してきた。 (Berger et al., J. Exp. Med. 180:471-6(1994) )。これらの研究は同様に、CD45欠損マウスについても行なわれた。この場合、IgE媒介の脱顆粒はマウスからの野生型T細胞では実証されたもののCD45欠損T細胞においては、実証されなかった。これらのデータは、アレルギー疾患の対症又は治療的処置においてもCD45阻害物質が役割を果たし得ることを示唆している。

#### 【0050】

もう1つの最近発見されたPTPase、つまり誘発可能なリンパ球特異的プロテイ

ンチロシンホスファターゼ (HePTP) も免疫応答に関与してきた。このホスファターゼは、休止T及びBリンパ球の両方の中で発現されるが、非造血細胞内では発現されない。これらの細胞の刺激時点で、HePTP遺伝子からのmRNAレベルは、10～15倍増大する (Zanke et al., Eur. J. Immunol. 22:235-239(1992) ) 。T及びBの両方の細胞において、HePTPは持続的刺激中、特異的残基の脱リン酸化を通して免疫応答を変調するように機能することができる。しかしながら、その正確な役割については、今後規定すべき状態にある。

#### 【0051】

同様にして、造血細胞に特異的なPTP1Cは、負の調節物質として作用し免疫細胞の発達において不可欠な役割を果たすものと思われる。CD45, HePTP及びPTP1Cの上述の重要な機能に従うと、選択的PTPase阻害物質は、免疫抑制剤としても免疫促進剤としても魅力ある薬物候補であるかもしれない。1つの最近の研究では、ヴァナジウムベースのPTPase阻害物質BML0Vがもつ、T細胞に比べて見かけ上のB細胞選択性アポptoーシスを誘発する能力を実証することによって、免疫モジュレータとしてのPTPase阻害物質の潜在能が例示されている (Schieven et al., J. Biol. Chem. 270:20824-20831(1995) ) 。

#### 【0052】

##### PTPase：細胞同士の相互作用／癌

線維芽細胞が適切な基質上で成長するときに特異的接触点が形成される1つのin vitro 現象である局所的接着斑は、少なくとも部分的に、細胞及びその天然の環境を擬態するように思われる。いくつかの局所的接着斑タンパク質は、線維芽細胞が細胞外マトリックスに接着しその上に広かった時点でチロシン残基上でリン酸化される (Gumbiner, Neuron 11, 551-564(1993) ) 。しかしながら、これらのタンパク質の異常なチロシン酸化は、細胞の形質転換を導く可能性がある。

#### 【0053】

PTPaseと局所的接着の間の密接な結びつきは、例えば、PTPMEG1 (Gu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5867-5871(1991)) , PTPH1 (Yang and Tonks, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5949-5953(1991) ) 及びPTPD1 (Moller et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:7477-7481(1994) ) といったような、エズリン

様N末端ドメインをもついくつかの細胞内PTPaseの発見によっても裏づけられている。

#### 【0054】

エズリン様ドメインは、細胞膜と細胞骨格の間のリンクとして役立つと信じられているいくつかのタンパク質に対する類似性を示す。PTPDIは、*in vitro* で c-srcによりリン酸化されこれと結びつけられるものであることが発見されており、又、局所的接着のリン酸化の調節に関与するものであるとの仮説が立てられている (Moller et al., 前出) PTPaseは、局所的接着タンパク質のリン酸化を担うものを含めたチロシンキナーゼの作用に対抗する可能性があり、従って天然の形質転換阻害物質として機能しうる。

#### 【0055】

TC-PCPそして特にこの酵素の切形形態 (Cool et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:7280-7284(1990)) は、v-erb 及びv-fms の形質転換活性を阻害することができる (Lammers et al., J. Biol. Chem. 268:22456-22462(1993) ; Zander et al., Oncogene 8:1175-1182(1993))。その上、HER2/neu遺伝子の発癌形態による形質転換が、PTPIBを過剰発現するNIH3T3線維芽細胞内で抑圧されることが発見された (Brown-Shimer et al., Cancer Res. 52:478-482(1992) )。

#### 【0056】

PTPIBの発現レベルは、neu で形質転換された乳房細胞系において増大することが発見された (Zhay et al., Cancer Res. 53:2272-2278(1993) )。癌の発生におけるチロシンキナーゼとPTPaseの間の密な関係はさらに、PTPeが、c-myc 又は int-2ではなく c-neu 及びv-Ha-ras を過剰発現する遺伝子導入マウスにおけるマウス乳癌において高度に発現されるという最近の発見事実によりさらに明らかにされている (Eison and Leder, J. Biol. Chem. 270:26116-26122(1995) )。さらにPTPgをコードするヒト遺伝子は、腎臓癌及び肺癌において頻繁に欠失させられる染色体領域である3p21にマッピングされた (LaForgia et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5036-5040(1991) )。

#### 【0057】

この状況下で、PTPaseが、線維芽細胞の成長を制御するのに関与しているよう

に見えるということは有意なことと思われる。最近の研究では、高密度で収穫されたSwiss 3 T 3細胞が、低又は中密度で収穫された細胞の活性の8倍高い活性を平均して有する膜関連PTPaseを含んでいることがわかった (Pallen and Tong, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:6996-7000(1991) )。

#### 【0058】

著者らは、細胞成長の密度依存性阻害には、問題のPTPaseの活性の調節された上昇が関与するという仮説を立てた。この見解に従うと、新しい膜結合されたレセプタタイプのPTPase, DEP-1は、WI-38ヒト胎児肺纖維芽細胞の細胞密度の増大に伴って、及びAG1518纖維芽細胞細胞系統内で、増強した ( $\geq 10$  倍) 発現レベルを示した (Ostman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:9680-9684(1994) )。

#### 【0059】

2つの密な関係をもつレセプタタイプのPTPase, PTPk及びPTP $\mu$ は、非接着性昆虫細胞内で発現されたとき同種親和性の細胞-細胞相互作用を媒介することができ、このことは、PTPaseが細胞対細胞のシグナリングにおいて正常な生理学的機能をもちうることを示唆している (Gebbink et al. J. Biol. Chem. 268:16101-16104(1993) ; Brady-Kalnay et al., J. Cell. Biol. 22:961-972(1993) ; Sap et al., Mol. Cell. Biol. 14:1-9(1994) )。興味深いことに、PTPk及びPTP $\mu$ は、その構造上の類似性にも関わらず、互いに相互作用しない (Zondag et al., J. Biol. Chem. 270:14247-14250(1995) )。

#### 【0060】

上述の研究から、PTPaseが、正常な細胞成長を調節する上で重要な役割を果たしうるということは明らかである。しかしながら、以上で指摘した通り、最近の研究は、PTPaseが同様に細胞内シグナリングの正の媒介物質としても機能でき、かくして分裂応答を誘発又は増強しうるということを示している。従って、或る種のPTPaseの活性の増大の結果として細胞の形質転換及び腫瘍形成がもたらされる可能性がある。

#### 【0061】

実際、1つの研究においては、PTP $\alpha$ の過剰発現は、ラットの胎児纖維芽細胞

の形質転換を導くことがわかっている (Zheng, 前出)。さらに、新規のPTP, SAP-1は、肺臓癌及び結腸直腸癌細胞内で高度に発現されることがわかった。SAP-1は、染色体19領域q13.4にマッピングされ、19q13.2にマッピングされた癌胎児性抗原に関係づけされ得る (Uchida et al., J. Biol. Chem. 269:12220-12228 (1994))。さらに、dsPTPase, cdc25は、Thr14/Tyr-15において cdc 2 を脱リン酸化し、かくして有糸分裂の正の調節物質として機能する (Hunter, Cell 80:225-236(1995) により再考されている)。従って、特異的PTPaseの阻害物質は、或る種の形態の癌の治療において、有意な治療的価値をもつものである可能性が高い。

#### 【0062】

##### PTPase : 血小板凝集

最近の研究では、PTPaseが血小板凝集に中心的に関与していることが示されている。アゴニストに誘発された血小板の活性化は、PTPase活性の並行2倍刺激を伴うPTP1Bのカルバインを触媒とした分割を結果としてもたらす (Frangioni et al., EMBO J. 12:4843-4856(1993))。PTP1Bの分割は、酵素の細胞レベル以下の移転を導き、血小板富有血漿内の可逆的から不可逆的までの血小板凝集の遷移と相関関係をもつ。さらに、PTPaseを含有するSH2ドメイン、SHP-1は、凝集依存性をもつ形でのトロンビン刺激の後、血小板内の細胞骨格まで転座することがわかった (Li et al., FEBS Lett. 343:89-93(1994))。

#### 【0063】

上述の2つの研究の中の一部の詳細が近年問題にされたが、PTP1B及びSHP-1が血小板凝集において多大な機能的役割を果たすという総合的な論拠が存在する (Ezumi et al., J. Biol. Chem. 270:11927-11934(1995))。これらの考察事実に従うと、PTPase阻害物質過ヴァナジン酸塩での血小板の治療は、チロシンリン酸化、分泌及び凝集の著しい増加を導く (Pumiglia et al., Biochem. J. 286:441-449(1992))。

#### 【0064】

##### PTPases : 骨粗鬆症

骨形成速度は、それ自体骨芽細胞始原細胞の増殖及び分化速度によって決定さ

れる骨芽細胞の数及び活性によって決定される。組織形態計測研究は、骨芽細胞の数が、人間の体内の骨形成速度の一次的決定因子であることを示している (Gruber et al., Mineral Electrolyte Metab. 12:246-254(1987) ; reviewed in Lau et al., Biochem J. 257:23-36(1989) )。酸性ホスファターゼ/PTPaseは、骨芽細胞増殖の負の調節に関与する可能性がある。

#### 【0065】

かくして、ホスファターゼ阻害活性をもつフッ化物は、骨芽細胞増殖を増大させることによって、骨粗鬆症における脊柱の骨密度を増大させることができた (Lau et al., 前出)。この観察事実と一貫して、PTPase活性をもつ骨芽細胞酸性ホスファターゼは、分裂促進濃度のフッ化物に対し高い感受性をもつことがわかった (Lau et al., J. Biol. Chem. 260:4653-4660(1995) ; Lau et al., J. Biol. Chem. 262:1389-1397(1987) ; Lau et al., Adv. Protein Phosphatases 4:165-198(1987) )。

#### 【0066】

興味深いことに、膜結合PTPase活性のレベルは、骨芽細胞様の細胞系統UMR106.06が、コーティングされていない組織培養平板に比べコラーゲンタイプIマトリックス上で成長させられたときに、劇的に増大することが、近年発見された。PTPase活性の著しい増加が、密度依存性成長停止繊維芽細胞において観察されたことから、(Pallen and Tong. Proc. Natl. Acad. Sci. 88:6996-7000(1991))，PTPase活性の増加は、細胞成長を直接阻害するということを推測することができる。

#### 【0067】

かくして、フッ化物及びその他のホスファターゼ阻害物質（モリブデン酸塩及びヴァナジン酸塩）の分裂促進作用は、骨芽細胞の細胞増殖の負の調節をする酸性ホスファターゼ/PTPaseをそれらが阻害することによって説明され得る。骨形成におけるPTPaseの関与がもつ複雑な性質は、骨及びこう丸内で発現される新しい副甲状腺により調節されるレセプタ様のPTPase, OST-PTPの最近の同定によって、さらに示唆されている (Mauro et al. J. Biol. Chem. 269:30659-30667(1994) )。

## 【0068】

OST-PTPは、一次骨芽細胞の分化又はマトリックス形成の後アップレギュレートされ、その後、培養中の骨を活発に無機質化している骨芽細胞内でダウンレギュレートされる。PTPase阻害物質は、OST-PTP又はその他のPTPase阻害を介して分化を妨げ、かくして連続した増殖を導くことができるという仮説を立てることができる。このことは、上述のフッ化物の効果及び、チロシンホスファターゼ阻害物質オルトヴァナジン酸塩が、骨芽細胞増殖及びマトリックス形成を増大させるように見えるという観察事実と合致することになる (Lau et al., Endocrinology 116:2463-2468(1988) )。

## 【0069】

さらに、ヴァナジン酸塩、ヴァナジル及び過ヴァナジン酸塩が全て、骨芽細胞様の細胞系統UMR106の成長を増大させることができ、近年になって観察された。細胞アルカリホスファターゼ活性により測定されるように、ヴァナジン酸塩のみが細胞分化を調節することができた (Cortizo et al., Mol. Cell. Biochem. 145:97-102(1995) )。

## 【0070】

PTPase : 微生物

Dixon 及び 共同研究者は、PTPaseが *Yersinia* の病原特性における重要な要素でありうるという事実に注意を喚起した (Clemens et al., Molecular Microbiology 5:2617-2620(1991)において再考されている)。リン酸チロシンは細菌中には存在しないものと考えられていることからこの発見事実はむしろ驚くべきことであった。*Yersinia*属は3つの種：すなわち、*Y. pestis*(腺ペストの原因である)、*Y. pseudotuberculosis* 及び *Y. enterocolitica*(腸炎及び腸間膜リンパ節炎をひき起こす)を含む。

## 【0071】

興味深いことに、2重特異性ホスファターゼ、VH1は、ワクチニアウイルスの中で同定されている (Guan et al., Nature 350:359-263(1991) )。これらの観察事実は、PTPaseが微生物及び寄生虫感染において非常に重要な役割を果たす可能性があることを示しており、これらはさらに、感染性疾患の新しい推定上の治

療用素因としてPTPase阻害物質を指し示している。

#### 【0072】

##### 発明の要約

本発明は、A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>16</sub>及びR<sub>17</sub>が本明細書の詳述部分で定義されている通りであるものとして一般化学式Iをもつ化合物であって、PTP1B, CD45, SHP-1, SHP-2, PTPα, LAR及びHePTPなどといったようなプロテインチロシンホスファターゼ(PTPase)の薬学的に有用な阻害物質である化合物に関する。

#### 【0073】

本発明の化合物は、第I種糖尿病、第II種糖尿病、グルコース寛容障害、インシュリン抵抗性、肥満症、自己免疫及びAIDSを含む免疫不全、凝固系の機能不全を伴う疾患、喘息を含むアレルギー性疾患、骨粗しょう症、癌及び乾癬を含む増殖性疾患、成長ホルモンの合成又は効果の減少又は増加を伴う疾患、成長ホルモンの放出及び／又はそれに対する応答を調節するサイトカイン又はホルモンの合成又は効果の減少又は増加を伴う疾患、アルツハイマー病及び精神分裂病を含む脳の疾患、及び感染症に関連する徴候の治療、予防、除去、緩和又は改善に有用である。

#### 【0074】

もう1つの態様においては、本発明は、その範囲内に、薬学的に受容可能な担体又は希釈剤と合わせて、一般化学式Iの化合物のうちの少なくとも1つ又はその薬学的に受容可能な塩を活性成分として含む薬学組成物を内含している。

#### 【0075】

本発明のもう1つの態様では、第I種糖尿病、第II種糖尿病、グルコース寛容障害、インシュリン抵抗性、肥満症、自己免疫及びAIDSを含む免疫不全、凝固系の機能不全を伴う疾患、喘息を含むアレルギー性疾患、骨粗しょう症、癌及び乾癬を含む増殖性疾患、成長ホルモンの合成又は効果の減少又は増加を伴う疾患、成長ホルモンの放出及び／又はそれに対する応答を調節するサイトカイン又はホルモンの合成又は効果の減少又は増加を伴う疾患、アルツハイマー病及び精神分裂病を含む脳の疾患、及び感染症の治疗方法が提供されている。

## 【0076】

この治療方法は、前記患者に対し、本発明の化合物又は薬学的に受容可能なその塩を神経学的に有効な量だけ投与する段階を含む、上述の徴候のうちの1つの治療、防止、除去、緩和又は改善として記述することができる。

## 【0077】

本発明のさらなる態様は、全ての第I種糖尿病、第II種糖尿病、グルコース寛容障害、インシュリン抵抗性、肥満症、自己免疫及びAIDSを含む免疫不全、凝固系の機能不全を伴う疾患、喘息を含むアレルギー性疾患、骨粗しょう症、癌及び乾癬を含む増殖性疾患、成長ホルモンの合成又は効果の減少又は増加を伴う疾患、成長ホルモンの放出及び／又はそれに対する応答を調節するサイトカイン又はホルモンの合成又は効果の減少又は増加を伴う疾患、アルツハイマー病及び精神分裂病を含む脳の疾患、及び感染症の治療向けの薬学組成物の調製を目的とした、本発明の化合物の使用に関する。

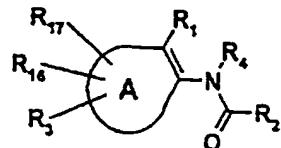
## 【0078】

## 発明の詳細な説明

本発明は、A、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>16</sub>及びR<sub>17</sub>が以下の通りに定義される構造化学式1の化合物に関する。

## 【0079】

## 【化10】



式1

## 【0080】

上記の化学式1中、

( 54 )

特表2002-506072

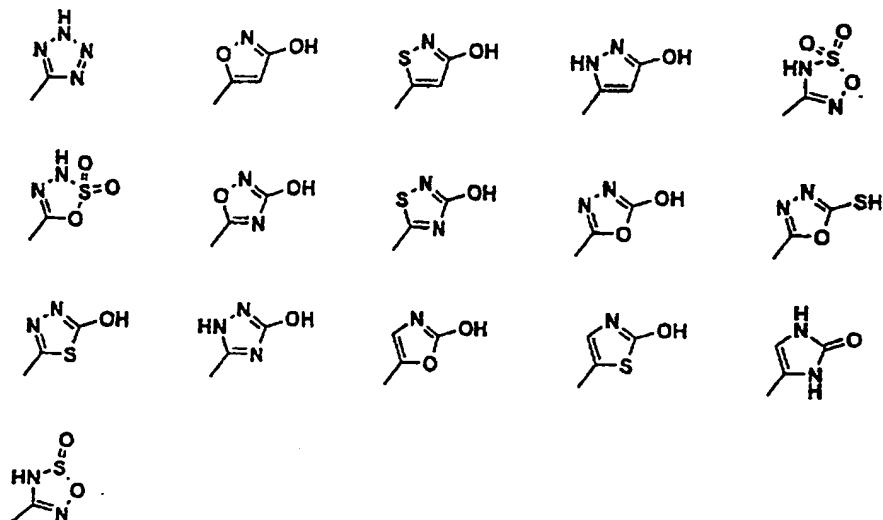
Aは、化学式1中の二重結合と合せて、インドリル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾ[b]フラニル、インダゾリル、ベンゾ[b]イソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、9H-チエノ[2, 3-c]クロメニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンzo[b]チオフェニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジル、4, 5, 6, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラニル、4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]チオピラニル又は4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4, 7-エタノン-チエノ[2, 3-b]ピリジルであり；

## 【0081】

R<sub>1</sub>は、水素、COR<sub>5</sub>、OR<sub>6</sub>、CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、PO(OH)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、CHFPO(OH)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、C(=NH)NH<sub>2</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>又は、

## 【0082】

## 【化11】



( 55 )

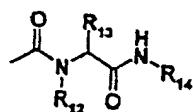
特表2002-506072

といった5員複素環の中から選択されるか、あるいは

【0083】

R<sub>1</sub>は、

【化12】



であり、

【0084】

式中、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルでありそして該アルキル及びアリール基は任意に置換されており、

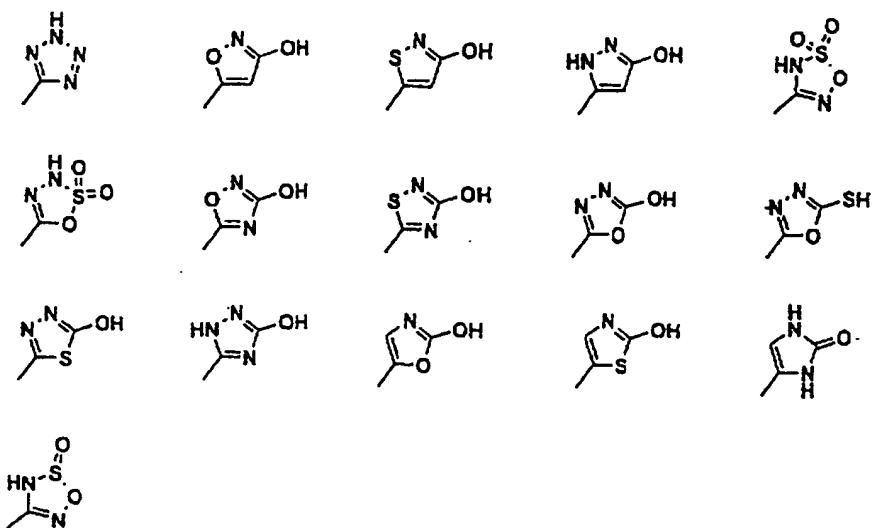
R<sub>2</sub>は、COR<sub>5</sub>、OR<sub>6</sub>、CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、PO(OH)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、CHFPO(OH)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、C(=NH)NH<sub>2</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>又は、

【0085】

【化13】

( 56 )

特表2002-506072



といった5員複素環の中から選択され、

### 【0086】

$R_3$ 、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、トリハロメチル、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、カルボキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキル、アリールオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキル、チオ、 $C_1-C_6$ アルキルチオ、

### 【0087】

$C_1-C_6$ アルキルチオ $C_1-C_6$ アルキル、アリールチオ、アリール $C_1-C_6$ アルキルチオ、アリール $C_1-C_6$ アルキルチオ $C_1-C_6$ アルキル、 $NR_7R_8$ 、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、アリール $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、ジ(アリール $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル $C_1-C_6$ アルキル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル $C_1-C_6$ アルキル、

( 57 )

特表2002-506072

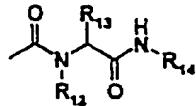
$C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ $C_1-C_6$ アルキル、

## 【0088】

アリールカルボキシ、アリールカルボキシ $C_1-C_6$ アルキル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、カルボニル $NR_7C_1-C_6$ アルキル $COR_{11}$ 、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、 $CONR_7R_8$ 、又は $C_1-C_6$ アルキル $CONR_7R_8$ であり、ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、 $R_{11}$ は $NR_7R_8$ 、又は $C_1-C_6$ アルキル $NR_7R_8$ であるか；あるいは $R_3$ は、

## 【0089】

## 【化14】



であり、式中、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及び $R_{14}$ は、独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキルでありそして該アルキル及びアリール基は任意に置換されており、

## 【0090】

$R_4$ は、水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $NR_7R_8$ 、 $C_1-C_6$ アルキルオキシであり；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

$R_5$ は、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルーオキシ $C_1-C_6$ アルキルオキシ、アリールオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $CF_3$ 、 $NR_7R_8$ であり；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

$R_6$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキルであり；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

$R_7$ 及び $R_8$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ又はアリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシから独立して選択され、ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されているか；あるいは

#### 【0091】

$R_7$ 及び $R_8$ は、それらが結合している窒素と共に、3～14個の炭素原子と窒素、酸素又は硫黄の中から選択された0～3個の追加のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和又は芳香族環式、二環式又は三環式の環状系を形成し、環状系は、少なくとも一つの $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $NR_9R_{10}$ 又は $C_1-C_6$ アルキルアミノー $C_1-C_6$ アルキルで任意に置換されていてもよく、ここで、

#### 【0092】

$R_9$ 及び $R_{10}$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ又はアリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシの中から独立して選択され；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されているか；あるいは $R_7$ 及び $R_8$ は、独立して、飽和又は部分飽和環式5、6又は7員アミン、イミド又はラクタムであるか、

或いは、薬学的に受容可能な酸又は塩基とその塩、或いはいずれかの光学同位体、又はラセミ混合物を含む光学同位体の混合物、又はいずれかの互変異性型である。

#### 【0093】

##### 定義

シグナル伝達というのは、一定の与えられた細胞又は組織の活性化の後に続く全ての細胞プロセスを定義するのに用いられる集合的用語である。いかなる形で

あれ、請求対象の発明の範囲を制限するものとして意図されていないシグナル伝達の例としては、ポリペプチドホルモン及び成長因子（例えばインシュリン、インシュリン様成長因子I及びII、成長ホルモン、表皮成長因子、血小板由来成長因子）、サイトカイン（例えばインターロイキン）、細胞外マトリックス成分及び細胞—細胞相互作用によって誘発される細胞事象がある。

#### 【0094】

ホスホチロシン認識ユニット／リン酸チロシン認識ユニット／pTyr認識ユニットは、リン酸化されたチロシン残基（pTyr）を含む分子に対する親和性をもつタンパク質又は糖タンパク質の一部域又はドメインとして定義される。いかなる形であれ請求対象の発明の範囲を制限するよう意図されたものではないpTyr認識ユニットの例としては、PTPase、SH2ドメイン及びPTBドメインがある。

#### 【0095】

PTPaseは、pTyrを含有するタンパク質又は糖タンパク質を脱リン酸化する能力をもつ酵素として定義される。いかなる形であれ請求対象の発明の範囲を制限するよう意図されたものではないPTPaseの例としては、「従来のPTPase（細胞内PTPase（例えば、PTP1B、TC-PTP、PTP1C、PTP1D、PTPD1、PTPD2）及びレセプタタイプのPTPase（例えばPTP $\alpha$ 、PTP $\varepsilon$ 、PTP $\beta$ 、PTP $\gamma$ 、CD45、PTPk、PTP $\mu$ ））、2重特異性ホスファターゼ（VHL、VHR、cdc25）、LMW-PTPase又は酸性ホスファターゼがある。

#### 【0096】

SH2ドメイン（Src相同性2ドメイン）は、pTyr（ホスホチロシン残基）を含有するタンパク質に結合する非触媒タンパク質モジュールである。すなわちSH2ドメインは、pTyr認識ユニットである。100個までのアミノ酸残基から成るSH2ドメインは、シグナル伝達プロセスに関与する多数の異なる分子の中に見い出される。以下に記すのは、SH2ドメインを含有するタンパク質の制限的意味のないリストである：Src、Hck、Lck、Syk、Zap70、SHP-1、SHP-2、STATs、Grb-2、Shc、p85/P13K、Gap、Vav (Russell et al. FEBS Lett. 304:15-20 (1992); Pawson, Nature 373:573-580(1995) ; Sawyer, Biopolymers (Peptide Science) 47:243-261(1998) 及びその中の参考文献を参照のこと）。

## 【0097】

ここで用いられているように、「結合した」又は「-」なる用語（例えば骨格に対するカルボニル結合点を示す-COR<sub>11</sub>）は、安定した共有結合を意味し、結合点のうちの幾つかの好ましい点は、当業者には明白なものである。

「ハロゲン」又は「ハロ」なる用語には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が含まれる。

## 【0098】

「アルキル」なる用語には、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鎖飽和、メチレン及びC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>不飽和脂肪族炭化水素基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>有枝飽和及びC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>不飽和脂肪族炭化水素基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環式飽和及びC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>不飽和脂肪族炭化水素基、及び規定数の炭素原子を有するC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環式飽和及び不飽和脂肪族炭化水素基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直鎖又は有枝飽和及びC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>直鎖又は有枝不飽和脂肪族炭化水素基が含まれる。

## 【0099】

例えば、この定義には、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(Pr)、ブチル(Bu)、ペンチル、ヘキシル、ペプチル、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペネンチル、ヘキセニル、イソプロピル(i-Pr)、イソブチル(i-Bu)、tert-ブチル(t-Bu)、sec-ブチル(s-Bu)、イソペンチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、メチルシクロプロピル、エチルシクロヘキセニル、ブテニルシクロペンチルなどが含まれるが、それらに制限されるわけではない。

## 【0100】

「置換されたアルキル」なる用語は、置換基が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリハロメチル、カルバモイル、ヒドロキシ、オキソ、COR<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、チオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、アリールチオ、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、ジ(アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボキシ、ア

リールカルボキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ、

【0101】

$C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ、 $-C_1-C_6$ アルキルアミノCOR<sub>11</sub>、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ、テトラヒドロフラニル、モルフォニル、ピペラジニル、 $-CONR_7R_8$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル- $CONR_7R_8$ 、或いは飽和又は部分飽和環式5、6又は7員アミン、イミド又はラクタムから独立して選択され、ここでR<sub>11</sub>は、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、アリールオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシであり、R<sub>5</sub>は、上記で定義した通りであるか又はNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>であり、ここでR<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>が上記で定義した通りであるような、以上で定義したアルキル基を表す。

【0102】

「飽和、部分飽和又は芳香族環式、二環式又は三環式の環状系」なる用語は、アジリジニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、2-イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピロゾリル、2-ピラゾリニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、モルフォリニル、ピペリジニル、チオモルフォリニル、ピペラジニル、インドリル、イソインドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノクサリニル、インドリニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ブリニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、イミノジベンジル、イミノスチルベニルを表すがそれらに制限されるわけではない。

【0103】

「アルキルオキシ」（例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、アリルオキシ、シクロヘキシルオキシ）なる用語は、酸素架橋を通して結合させられた表示された数の炭素を有する以上で定義した通りの「アルキル」基を表す。「アルキルオキシアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有し「以上で定義した通りのアルキル基を通して結合させられたアルキルオキシ」基を表す。

【0104】

「アルキルオキシアルキルオキシ」なる用語は、表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りの酸素原子を通して結合させられた「アルキルオキシアルキル」基を表す。

「アリールオキシ」（例えばフェノキシ、ナフチルオキシなど）なる用語は、酸素架橋を通して結合させられた以下で定義した通りのアリール基を表す。

「アリールアルキルオキシ」（例えばフェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシなど）なる用語は、酸素架橋を通して結合させられた以下に定義した通りの「アリールアルキル基」を表す。

#### 【0105】

「アリールアルキルオキシアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りの「アリール」架橋を通して結合させられた以上で定義した通りの「アリールアルキルオキシ」基を表す。

「アリールチオ」（例えばフェニルチオ、ナフチルチオなど）なる用語は、硫黄架橋を通して結合させられた下記に定義した通りの「アリール」基を表す。

「アリールオキシカルボニル」（例えばメチルフォルミアート、エチルフォルミアートなど）なる用語は、カルボニル基を通して結合させられた以上で定義した通りの「アリールオキシ」基を表す。

#### 【0106】

「アリールオキシカルボニル」（例えば、フェニルフォルミアート、2-チアゾリルフォルミアートなど）なる用語は、カルボニル基を通して結合させられた以上で定義した通りの「アリールオキシ」基を表す。

「アリールアルキルオキシカルボニル」（例えば、ベンジルフォルミアート、フェニルエチルフォルミアートなど）なる用語は、カルボニル基を通して結合させられた以上で定義した通りの「アリールアルキルオキシ」基を表す。

#### 【0107】

「アルキルオキシカルボニルアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りの「アルキル」基を通して結合させられた以上で定義した通りの「アルキルオキシカルボニル」基を表す。

「アリールアルキルオキシカルボニルアルキル」なる用語は、表示された数の

( 63 )

特表2002-506072

炭素原子を有する以上で定義した通りの「アルキル」基を通して結合させられた  
以上で定義した通りの「アリールアルキルオキシカルボニル」基を表す。

[0108]

「アルキルチオ」（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、シクロヘキセニルチオなど）なる用語は、硫黄架橋を通して結合させられ表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りの「アルキル」基を表す。

「アリールアルキルチオ」（例えば、フェニルメチルチオ、フェニルエチルチオ、など）なる用語は、硫黄架橋を通して結合させられ表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りの「アリールアルキル」基を表す。

[0109]

「アルキルチオアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りのアルキル基を通して結合させられた「アルキルチオ」基を表す

「アリールアルキルチオアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りのアルキル基を通して結合させられた「アリールアルキルチオ」基を表す。

[0110]

「アルキルアミノ」（例えば、メチルアミノ、ジエチルアミノ、ブチルアミノ、N-プロピル-N-ヘキシルアミノ、(2-シクロペンチル)プロピルアミノ、ヘキセニルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニルなど）なる用語は、アミン架橋を通して結合させられ表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りの1個又は2個の「アルキル」基を表す。

[0 1 1 1]

2個のアルキル基は、それらが結合させられている窒素と共に、3～14個の炭素原子と窒素、酸素又は硫黄の中から選択された0～3個の追加のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和又は芳香族環式、二環式又は三環式の環状系を構成しており、環状系は、少なくとも一つのC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、オキソ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルオキシ、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルオキシC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル。

$-C_6$ アルキルアミノ $-C_1-C_6$ アルキル置換基で任意に置換されていており、ここでアルキル及びアリール基は定義の高で定義した通りに任意に置換されており、 $R_9$ 及び $R_{10}$ は以上で定義されている通りである。

#### 【0112】

「アリールアルキルアミノ」（例えば、ベンジルアミノ、ジフェニルエチルアミノなど）なる用語は、アミン架橋を通して結合させられ表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りの1個又は2個の「アリールアルキル」基を表す。2個の「アリールアルキル」基は、それらが結合させられている窒素と共に、3～14個の炭素原子と窒素、酸素又は硫黄の中から選択された0～3個の追加のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和又は芳香族環式、二環式又は三環式の環状系を構成しており、

#### 【0113】

環状系は、少なくとも一つの $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $NR_9R_{10}$ 、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ $-C_1-C_6$ アルキル置換基で任意に置換されていており、ここでアルキル及びアリール基は定義の高で定義した通りに任意に置換されており、 $R_9$ 及び $R_{10}$ は以上で定義されている通りである。

#### 【0114】

「アルキルアミノアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りのアルキル基を通して結合させられた「アルキルアミノ」基を表す。

「アリールアルキルアミノアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りのアルキル基を通して結合させられた「アリールアルキルアミノ」基を表す。

「アリールアルキル」（例えばベンジル、フェニルエチルなる用語）は、表示された数の炭素原子を有するアルキル又は以上で定義した通りの置換されたアルキル基を通して結合させられた以下に定義した通りの「アリール」基を表す。

#### 【0115】

「アルキルカルボニル」（例えば、シクロオクチルカルボニル、ペンチルカルボニル、3-ヘキセニルカルボニル）なる用語は、カルボニル基を通して結合させられ表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りの「アルキル」基を表す。

「アルキルカルボニル」（ベンゾイル）なる用語は、カルボニル基を通して結合させられ以上で定義した通りの「アリール」基を表す。

「アリールアルキルカルボニル」（例えば、フェニルシクロプロピルカルボニル、フェニルエチルカルボニルなど）なる用語は、カルボニル基を通して結合させられ表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りの「アリールアルキル」基を表す。

#### 【0116】

「アルキルカルボニルアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通り「アルキル」基を通して結合させられた「アルキルカルボニル」基を表す。

「アリールアルキルカルボニルアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りアルキル基を通して結合させられた「アリールアルキルカルボニル」基を表す。

「アルキルカルボキシ」（例えばヘプチルカルボキシ、シクロプロピルカルボキシ、3-ベンテニルカルボキシ）なる用語は、カルボニルが今度は酸素架橋を通して結合させられている以上で定義した通りの「アルキルカルボニル」基を表す。

#### 【0117】

「アリールカルボキシアルキル」（例えばフェニルカルボキシメチル）なる用語は、カルボニルが今度は酸素架橋を通して表示された数の炭素原子を有するアリール鎖に結合させられている以上で定義した通りの「アリールカルボニル」基を表す。

「アリールアルキルカルボキシ」（例えばベンジルカルボキシ、フェニルシクロプロピルカルボキシなど）なる用語は、カルボニルが今度は酸素架橋を通して結合させられている以上で定義した通りの「アリールアルキルカルボニル」基を

表す。

「アルキルカルボキシアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有し上記で定義した通りの「アルキル」基を通して結合させられてい「アルキルカルボキシ」基を表す。

#### 【0118】

「アリールアルキルカルボキシアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有し上記で定義した通りの「アルキル」基を通して結合させられてい「アリールアルキルカルボキシ」基を表す。

「アルキルカルボニルアミノ」（例えば、ヘキシリカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノメチル、メチルカルボニルアミノフェニル）なる用語は、カルボニルが今度はアミノ基の窒素原子を通して結合させられている以上で定義した通りの「アルキルカルボニル」基を表す。窒素原子はそれ自体アルキル又はアリール基で置換されていてよい。

#### 【0119】

「アリールアルキルカルボニルアミノ」（例えば、ベンジルカルボニルアミノなど）なる用語は、カルボニルが今度はアミノ基の窒素原子を通して結合させられている以上で定義した通りの「アリールアルキルカルボニル」基を表す。窒素原子はそれ自体アルキル又はアリール基で置換されていてよい。

「アルキルカルボニルアミノアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りの「アルキル」基を通して結合させられた「アルキルカルボニルアミノ」基を表す。窒素原子はそれ自体アルキル又はアリール基で置換されていてよい。

#### 【0120】

「アリールアルキルカルボニルアミノアルキル」なる用語は、表示された数の炭素原子を有する以上で定義した通りの「アルキル」基を通して結合させられた「アリールアルキルカルボニルアミノ」基を表す。窒素原子はそれ自体アルキル又はアリール基で置換されていてよい。

「アルキルカルボニルアミノアルキルカルボニル」なる用語は、カルボニル基を通して結合させられたアルキルカルボニルアミノアルキル基を表す。窒素原子

はそれ自体さらに「アルキル」又は「アリール」基で置換されていてよい。

「アリール」なる用語は、安定した共有結合を形成する能力をもつ任意の環位置で共有結合的に結合させられていて、結合点のうちの幾つかの好ましい点が当業者にとって明白である、未置換、モノー、ジー又はトリ置換の単環、多環、ビアリール及び複素環芳香族を表す（例えば、3-インドリル、4-イミダゾリル）を意味する。

#### 【0121】

アリール置換基は、ハロ、ニトロ、シアノ、トリハロメチル、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $COR_5$ 、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキル、アリールオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキル、チオ、 $C_1-C_6$ アルキルチオ、 $C_1-C_6$ アルキルチオル $C_1-C_6$ アルキル、アリールチオ、アリール $C_1-C_6$ アルキルチオ、アリール $C_1-C_6$ アルキルチオ $C_1-C_6$ アルキル、 $NR_8R_9$ 、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、アリールアミノ、アリール $C_1-C_6$ アルキルアミノ、アリール $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、ジ（アリール $C_1-C_6$ アルキル）アミノ $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル $C_1-C_6$ アルキル、

#### 【0122】

アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ $C_1-C_6$ アルキル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ $C_1-C_6$ アルキル、カルボキシ $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、カルボニル $NR_7C_1-C_6$ アルキル $COR_{11}$ 、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、 $-CONR_7R_8$ 、又は $-C_1-C_6$ アルキル $CONR_7R_8$ から成るグループの中から独立して選択され、ここで $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 及び $R_{11}$ は、以上で定義した通りであり、アルキル及びアリール基は定義の項で定義した通り任意に置換

されている。

### 【0123】

アリールの定義には、制限的な意味なく以下のものが含まれる：フェニル、ビフェニル、インデニル、フルオレニル、ナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）、ピロリル（2-ポロリル）、ピラゾル（3-ピラゾル）、イミダゾリル（1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、トリアゾリル（1, 2, 3-トリアゾル-1-イル、1, 2, 3-トリアゾル-2-イル、1, 2, 3-トリアゾル-4-イル、1, 2, 4-トリアゾル-3-イル）、オキザゾリル（2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソクサゾリル（3-イソクサゾリル、4-イソクサゾリル、5-イソクサゾリル）、チアゾリル（2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チオフェニル（2-チオフェニル、3-チオフェニル、4-チオフェニル、5-チオフェニル）、フラニル（2-フラニル、3-フラニル、4-フラニル、5-フラニル）、

### 【0124】

ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル）、5-テトラゾリル、ピリミジニル（2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル）、ピラジニル、ピリダジニル（3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル）、キノリル（2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル）、ベンゾ [b] フラニル（2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル、4-ベンゾ [b] フラニル、5-ベンゾ [b] フラニル、6-ベンゾ [b] フラニル、7-ベンゾ [b] フラニル）、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [b] フラニル（2-（2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [b] フラニル）、

### 【0125】

3-（2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [b] フラニル）、4-（2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [b] フラニル）、5-（2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [b] フラニル）

、6-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、7-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)）、ベンゾ[b]チオフェニル(2-ベンゾ[b]チオフェニル、3-ベンゾ[b]チオフェニル、4-ベンゾ[b]チオフェニル、5-ベンゾ[b]チオフェニル、6-ベンゾ[b]チオフェニル、7-ベンゾ[b]チオフェニル)、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル(2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、6-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、7-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル))、

## 【0126】

4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル(2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、3-(4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンzo[b]チオフェニル)、4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンzo[b]チオフェニル)、5-(4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンzo[b]チオフェニル)、6-(4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンzo[b]チオフェニル)、7-(4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンzo[b]チオフェニル))、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジル(4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジル)、5-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジル)、6-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジル)、7-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジル))、インドリル(1-インドリル、

## 【0127】

2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル(1-イソインドリル、2-イソインドリル、3-イソインドリル、4-イソインドリル、5-イソインドリル、6-イソインドリル、7-イソインドリル)、1,3-ジヒドロ-イソインドリル(1-(1,3-ジヒドロ-イソインドリル)、2-(1,3-ジヒドロ-イ

ソインドリル)、3-(1,3-ジヒドローイソインドリル)、4-(1,3-ジヒドローイソインドリル)、5-(1,3-ジヒドローイソインドリル)、6-(1,3-ジヒドローイソインドリル)、7-(1,3-ジヒドローイソインドリル)、インダゾル(1-インダゾル、3-インダゾル、4-インダゾル、5-インダゾル、6-インダゾル、7-インダゾル)、ベンズイミダゾリル(1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル、

#### 【0128】

6-ベンズイミダゾリル、7-ベンズイミダゾリル、8-ベンズイミダゾリル)、ベンズオキサゾリル(1-ベンズオキサゾリル、2-ベンズオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(1-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル)、カルバゾリル(1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル)、5H-ジベンズ[b, f]アゼピン(5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-1-イル、5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-2-イル、5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-3-イル、5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-4-イル、5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-5-イル)、10,11-ジヒドロー-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン(10,11-ジヒドロー-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-1-イル、10,11-ジヒドロー-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-2-イル、

#### 【0129】

10,11-ジヒドロー-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-3-イル、10,11-ジヒドロー-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-4-イル、10,11-ジヒドロー-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-5-イル)、ピペリジニル(2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピロリジニル(1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、フェニルピリジル(2-フェニルピリジル、3-フェニルピリジル、4-フェニルピリジル)、フェニルピリミジニル(2-フェニルピリミジニル、4-フェニルピリミジニル、5-フェニルピリミジニル、6-フェニルピリミジニル)、フェニルピラジニル、

フェニルピリダジニル（3-フェニルピリダジニル、4-フェニルピリダジニル、5-フェニルピリダジニル）。

#### 【0130】

「アリールカルボニル」（例えば、2-チオフェニルカルボニル、3-メトキシーアンスリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル）なる用語は、カルボニル基を通して結合させられた上で定義した通りの「アリール」基を表す。

「アリールアルキルカルボニル」（例えば、（2, 3-ジメトキシフェニル）プロピルカルボニル、（2-クロロナフチル）ペンテニルカルボニル、イミダゾリルシクロペンチルカルボニル）なる用語は、「アリール」基が今度はカルボニルを通して結合させられている上で定義した通りの「アリールアルキル」基を表す。

#### 【0131】

本発明の化合物は、非対称の中心を有し、ラセミ化合物、ラセミ混合物として及び単独の鏡像異性体又はジアステレオ異性体として発生する可能性があり、ここで全ての異性形態が、それらの混合物と同様に本発明に含まれる。

構造中に塩基性又は酸性の基が存在する化学式1の化合物の薬学的に受容可能な塩も、同様に本発明の範囲内に含まれる。 $-COOH$ 、 $5-テトラゾリル$ 又は $-P(O)(OH)_2$ などの酸性置換基が存在する場合、剤形としての使用するために、アンモニウム、モルホリン、ナトリウム、カリウム、バリウム、カルシウムの各塩などが形成される可能性がある。

#### 【0132】

アミノ基、又はピリジルなどの塩基性ヘテロアリール基といったような塩基性の基が存在する場合、（Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977)に一覧されかつ参考として本書中に内含されている薬学的に受容可能な塩に関する酸を含む）塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピルビン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、メタンスルホンサン塩、エタンスルホン酸塩、ピクリン酸塩などといった酸性の塩を剤形として使用することが可能性である。

## 【0133】

同様に、 $-COOH$ 又は $-P(O)(OH)_2$ が存在する場合、例えばメチル、第3ブチル、ピバロイルオキシメチルなど、並びに持続放出性又はプロドラッグ製剤として使用するために可溶性又は加水分解特性を改善するものとして当該技術分野において周知であるエステルなど、薬学的に受容可能なエステルを利用することができる。

## 【0134】

さらに、本発明の化合物の中には、水又は一般的有機溶剤と共に溶媒化合物を形成できるものがある。このような溶媒化合物も、本発明の範囲に内含される。

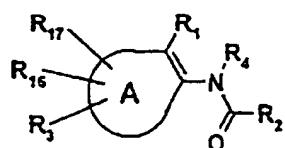
「治療上有効な量」なる用語は、研究者、獣医師、医師又は他の者が探し求めている、組織、系、動物又はヒトの生物学的または医学的応答を惹起することになる医薬品又は薬学的作用物質の量のことを意味する。

## 【0135】

## 発明の好ましい実施形態

構造化学式1aの化合物が、本発明の好ましい実施形態である。

## 【化15】



式1a

## 【0136】

ここで、

Aは、構造化学式1a中の二重結合と合せて、インドリル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾ[b]フラニル、インダゾリル、ベンゾ[b]イソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、4, 5, 6,

( 73 )

特表2002-506072

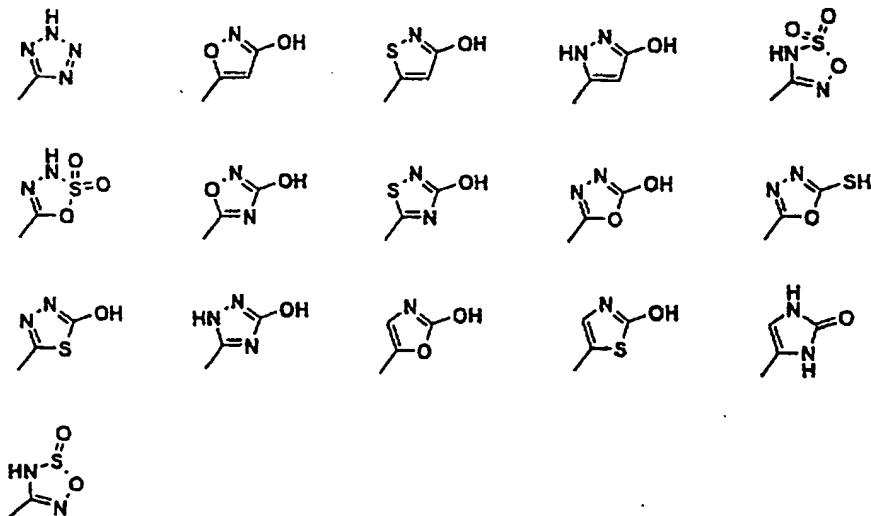
7-テトラヒドロ-チエノ [2, 3-b] ピリジル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ [2, 3-c] ピリジル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ [3, 2-c] ピリジル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ [3, 2-b] ピリジル、4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラニル又は4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4, 7-エタノン-チエノ [2, 3-b] ピリジルであり、

【0137】

R<sub>1</sub>は、COR<sub>5</sub>、OR<sub>8</sub>、CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、PO(OH)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、CHFPO(OH)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、C(=NH)NH<sub>2</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>又は

【0138】

【化16】



といった5員複素環の中から選択されるか、

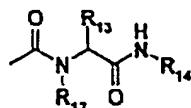
【0139】

あるいは、R<sub>1</sub>は、

【化17】

( 74 )

特表2002-506072

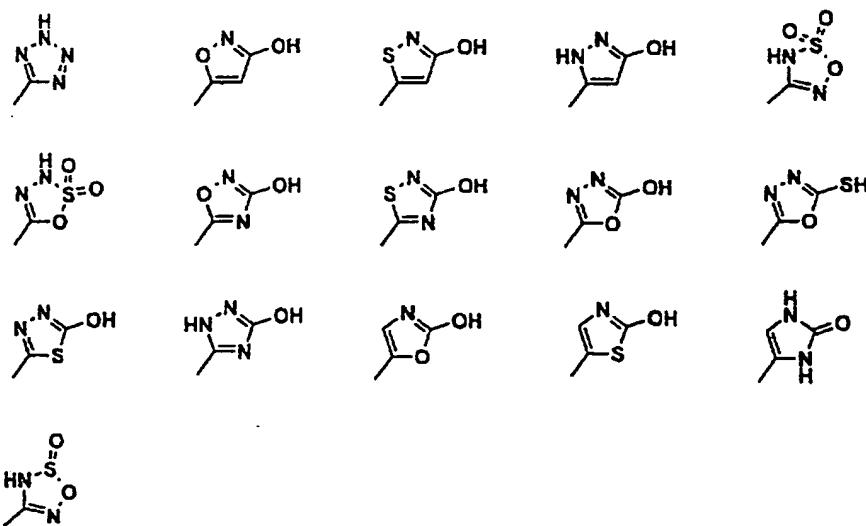


であり、式中、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及び $R_{14}$ は、独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキルであり、そしてアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

[0140]

R<sub>2</sub>は、COR<sub>5</sub>、OR<sub>6</sub>、CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、PO(OH)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、CHFPO(OH)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、C(=NH)NH<sub>2</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>又は、

[化18]



といった5員複素環の中から選択され、

[0 1 4 1]

$R_3$ 、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、トリハロメ

チル、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキル、アリールオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルーオキシ $C_1-C_6$ アルキル、チオ、

## 【0142】

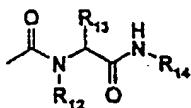
$C_1-C_6$ アルキルチオ、 $C_1-C_6$ アルキルチオ $C_1-C_6$ アルキル、アリールチオ、アリール $C_1-C_6$ アルキルチオ、アリール $C_1-C_6$ アルキルチオ $C_1-C_6$ アルキル、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、 $C_1-C_6$ アルキルーアミノ $C_1-C_6$ アルキル、アリール $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、ジ(アリール $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル $C_1-C_6$ アルキル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ、

## 【0143】

$C_1-C_6$ アルキルカルボキシ $C_1-C_6$ アルキル、アリールカルボキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニルーアミノ $C_1-C_6$ アルキル、カルボニルNR<sub>7</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルCOR<sub>11</sub>、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル、CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、又は $C_1-C_6$ アルキルCONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>であり、ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、R<sub>11</sub>は、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、又は $C_1-C_6$ アルキルNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>であり、そうでなければR<sub>3</sub>は、

## 【0144】

## 【化19】



であり、式中、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、そして該アルキル及びアリール基は任意に置換されており、

#### 【0145】

R<sub>4</sub>は、水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルオキシであり；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

R<sub>5</sub>は、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>であり；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

R<sub>6</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

#### 【0146】

R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキシ又はアリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボキシから独立して選択されるか（ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されている）；あるいは、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、それらが結合させられている窒素と共に、3～11個の炭素原子と窒素、酸素又は硫黄の中から選択された0～2個の追加のヘテロ原子を含む環式又は二環式の環状系を形成し、

#### 【0147】

環状系は、少なくとも一つのC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルオキシ、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルオ

( 77 )

特表2002-506072

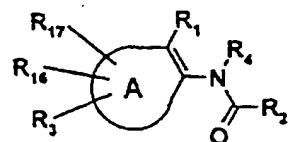
キシ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $NR_9R_{10}$ 又は $C_1-C_6$ アルキルアミノ- $C_1-C_6$ アルキルで任意に置換されていており、ここで、 $R_9$ 及び $R_{10}$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ又はアリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシから独立して選択され；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されているか、そうでなければ $R_7$ 及び $R_8$ は、独立して、飽和又は部分飽和環式5、6又は7員アミン、イミド又はラクタムである。

## 【0148】

さらに、本発明の好ましい化合物は、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ が水素である化学式1aの化合物である。

本発明はその最も広範な態様において、化学式1bの下記の化合物も網羅する。

## 【化20】



式1b

## 【0149】

ここで、

Aは、化学式1bの二重結合と合せて、アリールであり、

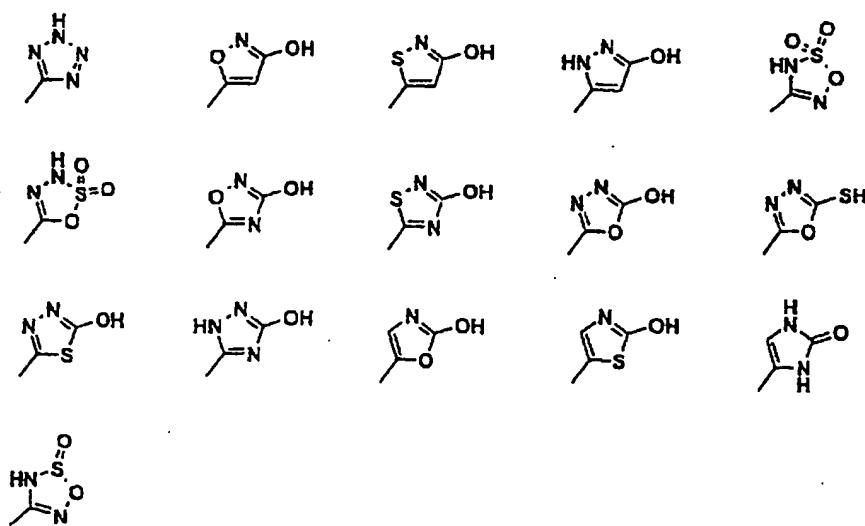
$R_1$ は、水素、 $COR_5$ 、 $OR_8$ 、 $CF_3$ 、ニトロ、シアノ、 $SO_3H$ 、 $SO_2NR_7R_8$ 、 $PO(OH)_2$ 、 $CH_2PO(OH)_2$ 、 $CHFPO(OH)_2$ 、 $CF_2PO(OH)_2$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $NR_7R_8$ 又は、

## 【0150】

( 78 )

特表2002-506072

## 【化21】

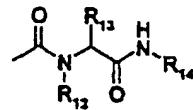


といった5員複素環の中から選択されるが、

## 【0151】

又は、R<sub>1</sub>は、

## 【化22】



であり、式中、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルであり、そしてこのアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

## 【0152】

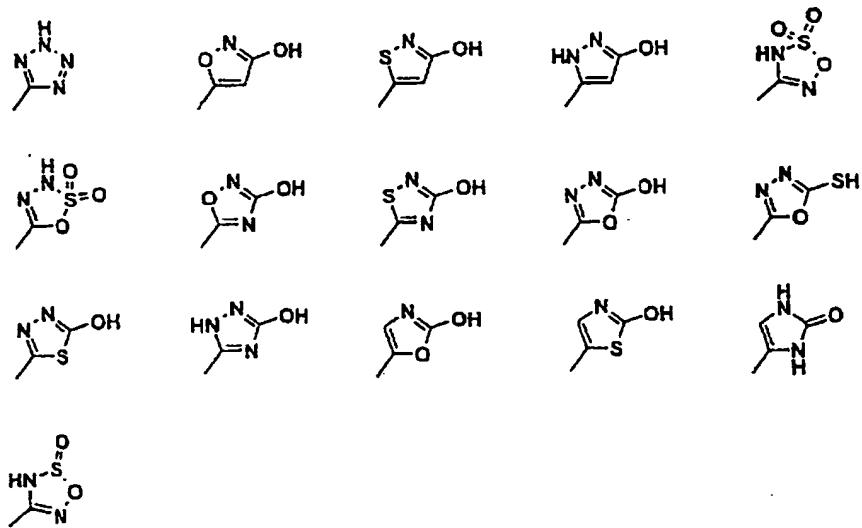
R<sub>2</sub>は、COR<sub>5</sub>、OR<sub>6</sub>、CF<sub>3</sub>、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、PO(OH)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>、CHFPO(OH)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>PO(OH)

( 79 )

特表2002-506072

) <sub>2</sub>、C (=NH) NH<sub>2</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>又は、

【化23】



といった5員複素環から選択され、

【0153】

R<sub>3</sub>、R<sub>16</sub>及びR<sub>17</sub>は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、トリハロメチル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、カルボキシC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシカルボニル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、アリールオキシ、アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシ、アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、チオ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルチオC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、

【0154】

アリールチオ、アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルチオ、アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルチオC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、ジ(アリールC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキ

ル) アミノ  $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル  $C_1-C_6$ アルキル、アリール  $C_1-C_6$ アルキルカルボニル  $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ  $C_1-C_6$ アルキル、アリールカルボキシ、アリールカルボキシ  $C_1-C_6$ アルキル、アリール  $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ、

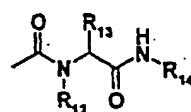
## 【0155】

アリール  $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ  $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ  $C_1-C_6$ アルキル、-カルボニル  $NR_7C_1-C_6$ アルキルCOR<sub>11</sub>、アリール  $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ、アリール  $C_1-C_6$ アルキルカルボニルアミノ  $C_1-C_6$ アルキル、CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、又は  $C_1-C_6$ アルキルCONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>であり、ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、R<sub>11</sub>は、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>又は  $C_1-C_6$ アルキルCONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>であるか、

あるいは、R<sub>3</sub>は、

## 【0156】

## 【化24】



であり、式中、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール  $C_1-C_6$ アルキルであり、そしてこのアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

## 【0157】

R<sub>4</sub>は、水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール  $C_1-C_6$ アルキル、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、 $C_1-C_6$ アルキルオキシであり；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

$R_5$ は、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $CF_3$ 、 $NR_7R_8$ であり；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

$R_6$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキルであり；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されており、

#### 【0158】

$R_7$ 及び $R_8$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ又はアリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシから独立して選択され、ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されているか；そうでなければ、 $R_7$ 及び $R_8$ は、それらが結合させられている窒素と共に、3～14個の炭素原子と窒素、酸素又は硫黄の中から選択された0～3個の付加的なヘテロ原子を含む飽和、部分飽和又は芳香族環式、二環式又は三環式の環状系を形成し、

#### 【0159】

環状系は、少なくとも一つの $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $NR_7R_8$ 又は $C_1-C_6$ アルキルアミノ $-C_1-C_6$ アルキルで任意に置換されており、ここで、 $R_9$ 及び $R_{10}$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール $C_1-C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルカルボキシ又はアリール $C_1-C_6$ アルキルカルボキシの中から独立して選択され；ここでアルキル及びアリール基は任意に置換されているか；そうでなければ、 $R_7$ 及び $R_8$ は、独立して、飽和又は部分飽和環式5、6又は7員アミン、イミド又はラクタムであるか、

#### 【0160】

或いは、薬学的に受容可能な酸又は塩基によるそれらの塩、或いはいずれかの光学同位体、又はラセミ混合物を含む光学同位体の混合物、又はいずれかの互変異性型である。

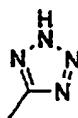
( 82 )

特表2002-506072

本発明の特に好ましい化合物は、構造化学式1の化合物であって、R<sub>1</sub>は下記の5-テトラゾリルである。

【0161】

【化25】



又はCOR<sub>5</sub>であり、R<sub>2</sub>はCOR<sub>5</sub>である。

【0162】

特に、好ましい化合物はR<sub>5</sub>がOHで、R<sub>4</sub>は水素である。

以下の化合物が好ましい：

2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-6-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベ

ンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸、  
6-ベンゾイル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒド

ロ-チエノ[2, 3-c]ピリジン3-カルボン酸、  
6-ベンジル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ

-チエノ[2, 3-c]ピリジン3-カルボン酸、

【0163】

6-メチル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-

チエノ[2, 3-c]ピリジン3-カルボン酸、  
2-(オキサリル-アミノ)-6-フェネチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド

ロ-チエノ[2, 3-c]ピリジン3-カルボン酸、  
5-ベンゾイル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒド

ロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン3-カルボン酸、  
5-ベンジル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ

－チエノ [3, 2-c] ピリジン3-カルボン酸、  
 5-メチル-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-  
 チエノ [3, 2-c] ピリジン3-カルボン酸、

## 【0164】

2-(オキサリル-アミノ)-5-フェネチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-  
 チエノ [3, 2-c] ピリジン3-カルボン酸、  
 2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c]  
 ] ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4, 7-エタノ-  
 チエノ [2, 3-b] ピリジン3-カルボン酸、  
 2-(オキサリル-アミノ)-6-ピリジン2-イルメチル-4, 5, 6, 7-  
 テトラヒドロ-チエノ [2, 3-c] ピリジン3-カルボン酸、  
 2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ [2,  
 3-c] ピリジン3-カルボン酸、

## 【0165】

2-(オキサリル-アミノ)-5-(((4-オキソ-クロメン-4H-2-  
 カルボニル)アミノ)メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c]  
 ] ピラン-3-カルボン酸、

6-(3-メトキシ-ベンジル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 5, 6  
 , 7-テトラヒドロ-チエノ [2, 3-c] ピリジン3-カルボン酸、  
 6-(オキサリル-アミノ)-1H-インドール-7-カルボン酸、  
 6-(オキサリル-アミノ)-1H-インドール-5-カルボン酸、  
 1-(3-メトキシ-ベンジル)-6-(オキサリル-アミノ)-1H-イ  
 ンドール-5-カルボン酸、

## 【0166】

2-(オキサリル-アミノ)-6-ピリジン3-イルメチル-4, 5, 6, 7-  
 テトラヒドロ-チエノ [2, 3-c] ピリジン3-カルボン酸、  
 2-(オキサリル-アミノ)-6-ピリジン4-イルメチル-4, 5, 6, 7-  
 テトラヒドロ-チエノ [2, 3-c] ピリジン3-カルボン酸、

2-(オキサリルーアミノ)-5-(2'-スピロ[1' 3']ジオキソラン  
)-6, 7-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸、

3-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニル)-ビペラジン-1-  
イルメチル]-6-(オキサリルーアミノ)-1H-インドール-5-カルボン  
酸、

2-(オキサリーアミノ)-6-キノリン-2-イルメチル-4, 5, 6, 7  
-テトラヒドロ-チエノ[2, 3-c]ピリジン3-カルボン酸、

#### 【0167】

2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]  
チオピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリルーアミノ)-6-オキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ  
[2, 3-c]チオピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリルーアミノ)-6, 6-ジオキソ-4, 7-ジヒドロ-5H-  
チエノ[2, 3-c]チオピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリルーアミノ)-9H-チエノ[2, 3-c]クロメン-3-カ  
ルボン酸、

2-((2-H-テトラゾル-5-カルボニル)アミノ)-4, 7-ジヒドロ  
-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

N-(3-(2H-テトラゾル-5-イル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエ  
ノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)オキサム酸、

#### 【0168】

2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]  
ピリジン3, 6-ジカルボン酸-6-ベンジルエステル、

2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]  
ピリジン-3, 6-ジカルボン酸-6-エチルエステル、

6-アセチル-2-(オキサリルーアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
-チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボン酸、

2-(オキサリルーアミノ)-6-フェニルカルバモイルメチル-4, 5, 6  
, 7-テトラヒドロ-チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボン酸、

( 85 )

特表2002-506072

5 - (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) - 2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸、

## 【0169】

5 - (ベンゾイルアミノ-メチル) - 2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸、  
5-ベンゾイルオキシメチル-2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸、

2 - (オキサリル-アミノ) - 5 - (1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸

1 - (2 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - 2-オキソ-エチル) - 6 - (オキサリル-アミノ) - 1H-インドール-7-カルボン酸、  
N - (4-カルボキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - オキサム酸、

## 【0170】

N - (4-カルボキシメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - オキサム酸、  
N - (4-カルボキシメチル-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - オキサム酸、  
N - (4-カルボキシメチレン-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - オキサム酸、

N - (4 - (2H-テトラゾル-5-イルメチル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - オキサム酸、

N - (4 - (2H-テトラゾル-5-イルメチル) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - オキサム酸、

## 【0171】

2 - (オキサリル-アミノ) - 5 - ((3-フェノキシ-ベンゾイルアミノ)-メチル) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カ

ルボン酸、

5- ((3, 5-ジメトキシベンゾイルアミノ) -メチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5- ((3, 5-ビス-トリフクオロメチル-ベンゾイルアミノ) -メチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5- ((シクロヘキサンカルボニル-アミノ) -メチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5- ((3-ジメチルアミノ-ベンゾイルアミノ) -メチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

### 【0172】

5- ((4-アセチルアミノ-ベンゾイルアミノ) -メチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5- ((2-シクロペント-2-エニル-アセチルアミノ) -メチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5- ((2-アセチルアミノ-ベンゾイルアミノ) -メチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5- ((3-メトキシベンゾイルアミノ) -メチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5- ((4-ジメチルアミノ-ベンゾイルアミノ) -メチル) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

## 【0173】

2-(オキサリル-アミノ)-5-((4-フェノキシ-ベンゾイルアミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-((4-アセトキシ-ベンゾイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(ブト-2-エノイルアミノ-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((4-オキソ-4-フェニル-ブチリルアミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((5-オキソ-ヘキサノイルアミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

## 【0174】

4-カルキシメチル-2-(オキサリル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ-[b]チエノフェン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((2-チオフェン-2-イル-アセチルアミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(((1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(((1H-インドール-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(((1H-インドール-5-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピ

ラン-3-カルボン酸、

【0175】

2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-ピリジン-3-イル-アクリロイルアミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((4-オキソ-4-フェニル-ブト-2-エノイルアミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-(4-ベンジルオキシ-フェノキシ)-アセチルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((4-オキソ-4H-クロメン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

【0176】

5-((5-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-チオフェン-2-イル-アクリルアミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((4-オキソ-クロメン-4H-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-フェニル-プロピオニルアミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

【0177】

5-(((フラン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-(オキサリ

ルーアミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((ナフタレン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((2-フェノキシ-アセチル-アミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-(フェニルアセチル-アミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)アセチル-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

#### 【0178】

5-((2-(4-エトキシ-フェニル)-アセチル-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-フェニルアクリロイル-アミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((3-(3, 5-ジメトキシ-フェニル)-アクリロイル-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-(((5-オキソ-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

#### 【0179】

5-((フラン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-

カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((チオフェン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((ピラジン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((1-オキシ-ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

#### 【0180】

2-(オキサリル-アミノ)-5-((ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((ピリジン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)-アセチルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-((3-ベンゼンスルホニル-プロピオニルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

#### 【0181】

5-((3-(3,5-ジフルオロフェニル)-アクリロイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,

( 91 )

特表2002-506072

3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリルアミノ)-5-((4-オキソペント-2-エノイルアミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピニルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリルアミノ)-5-((6-オキソヘプタノイルアミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

#### 【0182】

5-((2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセチルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((5-ベンゾ(1, 3)ジオキソル-5-カルボニル)-アミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-アセチルアミノ-3-フェニル-プロピオニルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-アセトキシベンゾイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

#### 【0183】

2-(オキサリルアミノ)-5-((2-オキソ-3-フェニル-プロピオニルアミノ)-メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-ベンゾイルアミノ-アセチルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c] ) ピラン-3

カルボン酸、

2-(オキサリルアミノ)-5-((4-オキソーペンタノイルアミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-((3-フラン-2-イル-アクリロイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-アセチルアミノ-アセチルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

#### 【0184】

2-(オキサリルアミノ)-5-((2-フェニルスルファニル-アセチルアミノ)-メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-ベンジルスルファニル-アセチルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-アセチルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-((3-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-プロピオニルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

#### 【0185】

5-((3-(2-ニトロフェニル)-2-オキソ-プロピオニルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-アセチルアミノ-3-フェニル-アクリロイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリルアミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-

c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((1-アセチル-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル  
)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-  
c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-  
イル)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオニルアミノ)-メチ  
ル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3  
-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

#### 【0186】

5-((4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-ブト-エノイ  
ルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H  
-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((3-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル-プロピオニルアミノ)-  
メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2  
, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-  
イル)-ブチリルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-  
ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-アセチルアミノ-プロピオニルアミノ)-メチル)-2-(オキ  
サリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-  
3-カルボン酸、

#### 【0187】

5-((2-アセチルアミノ-4-メチルスルファニル-ブチリルアミノ)-  
メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2  
, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5-((2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-  
イル)-4-メチル-ベンタノイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-ア  
ミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボ  
ン酸、

5 - ( ( 2 - アセチルアミノ - 3 - メチル - プチリルアミノ ) - メチル ) - 2 - ( オキサリル - アミノ ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - ( ( 2 - ( 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル ) - 3 - フェニル - プロピオニルアミノ ) - メチル ) - 2 - ( オキサリル - アミノ ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

#### 【0188】

5 - ( ( 3 - フラン - 3 - イル - アクリロイルアミノ ) - メチル ) - 2 - ( オキサリル - アミノ ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - ( ( 2 - インダン - 2 - イル - アセチルアミノ ) - メチル ) - 2 - ( オキサリル - アミノ ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - ( ( ( 9, 10 - ジオキソ - 9, 10 - ジヒドロ - アントラセン - 2 - カルボニル ) アミノ ) - メチル ) - 2 - ( オキサリル - アミノ ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - ( ( 2 - ( ナフタレン - 1 - イルオキシ ) - アセチルアミノ ) - メチル ) - 2 - ( オキサリル - アミノ ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

#### 【0189】

2 - ( オキサリル - アミノ ) - 5 - ( ( ( 4 - オキソ - 4H - クロメン - カルボニル ) - アミノ ) - メチル ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

2 - ( オキサリル - アミノ ) - 5 - ( ( ( 3 - オキソ - インダン - 1 - カルボニル ) - アミノ ) - メチル ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - ( ( 2 - ( 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル ) - プロピオニルアミノ ) - メチル ) - 2 - ( オキサリル - アミノ ) - 4,

7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、  
 7-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

## 【0190】

7-(アセチルアミノ-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-オキソ-インダン-1-カルボニル)アミノ)メチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(2, 4-ジオキソ-チアゾリジン-3-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(5, 6-ジクロロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

## 【0191】

5-(1, 3-ジオキソ-1, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

2-(オキサリル-アミノ)-5-(1, 1, 3-トリオキソ-1, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-2-イルメチル)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-[ (4-メトキシ-ベンゼンスルフォニルアミノ) -メチル]-2-(オキサリル-アミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

N-(6-ヒドロキシ-3-ヒドリキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-オキサルミン酸、

## 【0192】

2-(オキサリルーアミノ)-6-(2'-スピロ[1', 3']ジオキソラン)6, 7-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸、

5-(2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(5-クロロ-1, 3-ジオキソ-6-スルファモイル-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(5, 7-ジオキソ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

#### 【0193】

5-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(5, 7-ジオキソ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[3, 4-b]ピラジン-6-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(5, 7-ジオキソ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[3, 4-c]ピラジン-6-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

#### 【0194】

5-(5-ニトロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリルーアミノ)-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボン酸、

5-(1, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル

メチル) - 2 - (オキサリルーアミノ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - (4, 6 - ジオキソ - 4, 6 - ジヒドロ - チエノ [ 2, 3 - c ] ピロル - 5 - イルメチル) - 2 - (オキサリルーアミノ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - (4, 6 - ジオキソ - 4H, 6H - チエノ [ 3, 4 - c ] ピロル - 5 - イルメチル) - 2 - (オキサリルーアミノ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

#### 【0195】

5 - (4, 6 - ジオキソ - 2, 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ [ 3, 4 - c ] ピラゾル - 5 - イルメチル) - 2 - (オキサリルーアミノ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - (4, 6 - ジオキソ - 4, 6 - ジヒドロ - ピロロ [ 3, 4 - c ] チアゾール - 5 - イルメチル) - 2 - (オキサリルーアミノ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - (2 - アセチルアミノ - 4, 6 - ジオキソ - 4, 6 - ジヒドロ - ピロロ [ 3, 4 - d ] チアゾール - 5 - イルメチル) - 2 - (オキサリルーアミノ) - 4 , 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - (5 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イルメチル) - 2 - (オキサリルーアミノ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

#### 【0196】

5 - (5 - メトキシ - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イルメチル) - 2 - (オキサリルーアミノ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - (4 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イルメチル) - 2 - (オキサリルーアミノ) - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [ 2, 3 - c ] ) ピラン - 3 - カルボン酸、

5 - (4 - メトキシ - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール

－2－イルメチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3-c] ) ピラン－3－カルボン酸、

5－(4－ニトロ－1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－イソインドール－2－イルメチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3-c] ) ピラン－3－カルボン酸、

**[0197]**

5－(4－アセチル－2, 6－ジオキソ－ピペラジン－1－イルメチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3-c] ) ピラン－3－カルボン酸、

5－(2, 6－ジオキソ－4－トリフルオロメタンスルフォニル－ピペラジン－1－イルメチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3-c] ) ピラン－3－カルボン酸、

5－(4－メタンスルフォニル－2, 6－ジオキソ－ピペラジン－1－イルメチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3-c] ) ピラン－3－カルボン酸、

5－(5－メチルカルバモイル－1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－イソインドール－2－イルメチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3-c] ) ピラン－3－カルボン酸、

**[0198]**

5－(5－エチルカルバモイル－1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－イソインドール－2－イルメチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3-c] ) ピラン－3－カルボン酸、

5－(5－プロピルカルバモイル－1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－イソインドール－2－イルメチル)－2－(オキサリル－アミノ)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3-c] ) ピラン－3－カルボン酸、

2－(オキサリル－アミノ)－5－(1－チオキソ－1, 3－ジヒドロ－イソインドール－2－イルメチル)－4, 7－ジヒドロ－5H－チエノ[2, 3-c] ) ピラン－3－カルボン酸、

5－(4－ジメチルカルバモイル－2, 6－ジオキソ－ピペラジン－1－イル

( 99 )

特表2002-506072

メチル) - 2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

## 【0199】

5 - (4-メチルカルバモイル-2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル) - 2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5 - (2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル) - 2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5 - (4-カルバモイルメチル-2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル) - 2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5 - (4-カルボキシメチル-2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル) - 2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

## 【0200】

5 - (3, 5-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-5H-ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン-4-イルメチル) - 2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5 - (2-アセチルアミノ-5, 7-ジオキソ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イルメチル) - 2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5 - (4-(4-アセチルアミノ-ベンゼンスルフォニル) - 2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル) - 2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

5 - (4-(メトキシ-メチルカルバモイル) - 2, 6-ジオキソ-ビペラジン-1-イルメチル) - 2 - (オキサリル-アミノ) - 4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ) ピラン-3-カルボン酸、

## 【0201】

( 100 )

特表2002-506072

### 薬学的方法

化合物は、当業者にとって周知の公開された手順を用いて *E.coli* 内で発現させられ見かけ上均質になるまで精製された（最初の 321 個のアミノ酸に対応する切形のPTP 1Bを用いて生物活性について評価される。酵素反応は、基本的に Burke et al. (Biochemistry 35;15989-15996(1996) ) により記述れている通りに標準的条件を用いて行なわれる。検定条件は以下の通りである。適切な濃度の本発明の化合物を、異なる濃度の基質リン酸  $\beta$ -ニトロフェニル（範囲：0.16 ~ 10 mM—最終検定濃度）を含有する反応混合物に添加する。

#### 【0202】

使用された緩衝液は、100 mMの酢酸ナトリウム、pH 5.5, 50 mMの塩化ナトリウム、0.1% (w/v) のウシ血清アルブミン及び5 mMのジチオトレイトール（合計量 100 ml）であった。反応は、酵素の添加から出発し 60 分間 25 °C でマイクロタイタープレート内で実施された。反応は NaOH の添加により停止される。酵素活性は、化合物及びリン酸  $\beta$ -ニトロフェニルの 405 nm での吸光度について適切な補正を伴って 405 nm での吸光度を測定することによって決定された。データは、従来の Michaelis-Menten 酵素の反応速度モデルに対する非線形回帰適合を用いて分析される。阻害は、 $\mu$ M 単位の  $K_i$  値として表現される。代表的な実験の結果は、表 1 に示されている。

#### 【0203】

【表 1】

( 101 )

特表2002-506072

表1 発明の化合物による従来のPTP1Bの阻害

例番号	PTP1B
	K <sub>i</sub> 値 (μM)
1	51
2	37
6	3

さらに、化合物は、基本的にPTP1Bの阻害について記述されたものと同じ要領でPTP $\alpha$ の阻害物質としてのその効果に関し、生物活性の評価を受ける。以上で評価されたようなその活性から派生して、本発明の化合物は、第1種糖尿病、第II種糖尿病、グルコース寛容障害、インシュリン抵抗性及び肥満症から成るグループの中から選択された疾病的治療において有用でありうる。さらに、以上で評価されたようなその活性から派生して、本発明の化合物は、自己免疫を含む免疫不全、凝固系の機能不全を伴う疾患、喘息を含むアレルギー性疾患、骨粗しう症、癌及び乾癬を含む増殖性疾患、成長ホルモンの合成又は効果の減少又は増加を伴う疾患、成長ホルモンの放出及び／又はそれに対する応答を調節するサイトカイン又はホルモンの合成の減少又は増加を伴う疾患、アルツハイマー病及び精神分裂病を含む脳の疾患、及び感染症から成るグループの中から選ばれた疾病的治療においても有用でありうる。

#### 【0204】

##### 化合物の合成

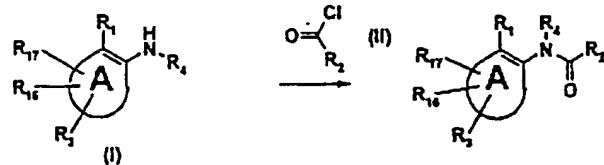
本発明の1つの態様に従うと、本発明の化合物は、以下の反応スキームに例示されるとおりに調製される。

##### 方法A

##### 【化26】

( 102 )

特表2002-506072

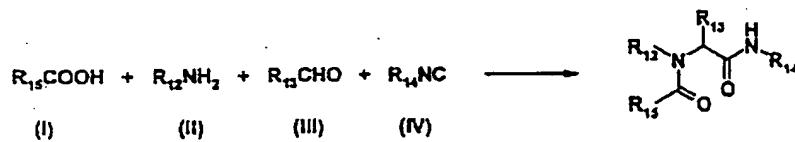


Lアミノ置換されたアリール又はヘテロアリール (I) を化学式 (II) の酸性塩化物と反応させることによる。なお式中、 $\text{A}_1$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_{16}$ 及び $\text{R}_{17}$ は以上で定義されている通りである。

## 【0205】

方法B

## 【化27】



## 【0206】

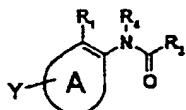
カルボン酸 (I)、第1アミン (II) 及びアルデヒド(III) をイソシアニド (IV) と反応させることによる。なお式中、 $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 及び $\text{R}_{15}$ は、以上で定義とおり水素、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、アリール、アリール $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルから成る群から独立して選択されるか、そうでなければ $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 及び $\text{R}_{15}$ は、Yが $\text{R}_{12}$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 及び $\text{R}_{15}$ のための結合点を示し A、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_4$ が以上で定義された通りであるものとして、

## 【0207】

## 【化28】

( 103 )

特表2002-506072



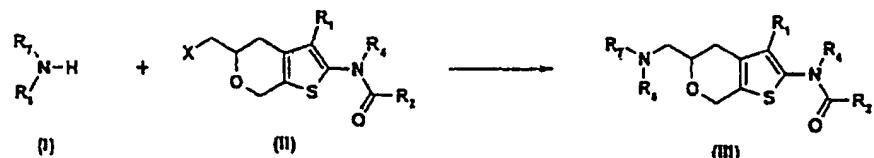
から独立して選択される。

好みしい方法においては、上述の4成分Ugi反応は、固体支持体に対し成分のうちのいずれか1つを結合させることによって実施可能である。従って、合成は、組合せ化学の要領で達成できる。

#### 【0208】

##### 方法C

##### 【化29】



#### 【0209】

アミン（I）及び置換された4, 5-ジヒドロ-7H-チエノ〔2, 3-C〕ピラン（II）を、塩基性条件下（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド又はメチルエチルケトン中のK<sub>2</sub>(O<sub>3</sub>) 又はミツノブ条件 (Oyo Mitsunobu, *Synthesis*, (1981) 1~28) 下で反応させて、XがOH, OSO<sub>2</sub>Me又はハロであり、R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>が以上で定義されているものとして(III) を生成することによる。

#### 【0210】

アセトキシメチルエステル調製のための一般的手順 (C. Schultz et al. *The Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268, 6316-6322) ; カルボン酸（1等

量) を乾燥アセトニトリル (0.1mmolあたり2ml) 中で懸濁させた。ジイソブロピルアミン (3.0等量) を添加し、その後続いて酢酸プロモメチル (1.5等量) を添加した。室温で一晩、窒素下で混合物を攪拌した。減圧下でアセトニトリルを除去して油を生成し、この油を酢酸エチル中に希釈させ、水で洗浄した (3回)。有機層を、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。ろ過とその後に続く減圧下での溶剤除去により、原料油を得た。適切な溶剤系を用いたシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィにより生成物を精製した。

#### 【0211】

本発明は同様に、本発明の新しい治療方法で使用するための適切な局所的投与、経口及び非経口投与用薬学的製剤を提供するという目的も有している。本発明の化合物は、錠剤、水性又は油性懸濁液、ロゼンジ、口内錠、粉末、顆粒剤、乳剤、カプセル、シロップ又はエリキシル剤として経口投与することができる。経口使用のための組成物は、薬学的に上質でかつ嗜好性ある調製物を製造するため甘味料、着香料、着色料及び保存料から成るグループの中から選択された単数又は複数の作用物質を含有することができる。錠剤はその製造に適した無毒性の薬学的に受容可能な賦形剤と混和した状態で作用成分を含有する。

#### 【0212】

これらの賦形剤としては、例えば次のものが考えられる：(1) 炭酸カルシウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムといったような不活性希釈剤；(2) コーンスターク又はアルギン酸といったような顆粒化及び崩壊剤；(3) でんぶん、ゼラチン又はアカシアといったような結合剤；及び(4) ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクといった潤滑剤。

#### 【0213】

これらの錠剤は、胃腸管内での崩壊及び吸収を遅延させ、かくしてより長い時間のわたる持続的作用を提供するように既知の技術によるコーティングを施しても施さなくてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルといったような時間遅延材料を利用することができる。コーティングは、制御放出のための浸透圧治療用錠剤を形成するべく、米国特許第4,256,108号、4160,452号及び4265874号に記述されている技術を用

いて実施することもできる。

#### 【0214】

経口使用のための製剤は、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンといった不活性固体希釈剤と活性成分が混合される硬質ゼラチンカプセルの形をしていてよい。これらは又、落花生油、液体パラフィン又はオリーブ油といった水性又は油性媒質と活性成分が混合される軟質ゼラチンカプセルの形をしていてよい。

#### 【0215】

水性懸濁液は通常、水性懸濁液の製造のために適した賦形剤と混和した状態で活性材料を含有している。かかる賦形剤は、(1) カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴムといったような懸濁剤；(2) (a) レクチンといったような天然に発生するホスファチド；(b) 例えばステアリン酸ポリオキシエチレンといったような脂肪酸と酸化アルキレンの縮合生成物；

#### 【0216】

(c) 例えばヘプタデカエチレンオキシセタノールといった長鎖脂肪族アルコールと酸化エチレンの縮合生成物；(d) モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールといったヘキシトール及び脂肪酸から誘導された部分エステルと酸化エチレンの縮合生成物又は(e) 例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンといったヘキシトール無水物及び脂肪酸から誘導された部分エステルと酸化エチレンの縮合生成物であり得る分散剤又は湿润剤であって良い。

#### 【0217】

薬学組成物は、無菌の注射可能な水性又は油性の懸濁液の形をしていてよい。この懸濁液は、上述した適切な分散又は湿润剤及び懸濁剤を用いて、既知の方法に従って製剤可能である。無菌の注入可能な調製物は同様に、例えば、1, 3-ブタンジオール溶液としてといったように、無毒性の非経口投与で受容可能な希釈剤又は溶剤中の無菌の注射可能な溶液又は懸濁液であってよい。利用できる受容可能なビヒクル及び溶剤としては、水、リングル液及び等張性塩化ナトリウ

ム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油が溶剤又は懸濁媒体として従来通り利用される。この目的で、合成モノ又はジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油を利用することができる。さらに、オレイン酸といった脂肪酸が、注射可能な物質の調製に用いられる。

#### 【0218】

本発明の化合物は同様に、直腸投与用の座薬の形で投与される。これらの組成物は、通常の温度では固体であるものの直腸温度では液体となる適切な無刺激性の賦形剤と薬物を混合することによって調製され得、従って、直腸内で溶融して薬物を放出することになる。かかる材料は、ココアバター及びポリエチレングリコールである。

本発明の化合物は、小さな単層状小胞、大きい単層状小胞及び多層状小胞といったようなリポソーム送達系の形で投与されてもよい。リポソームは、コレステロール、ステアリールアミン又はホスファチジルコリンといったさまざまなりン脂質から形成され得る。

局所施用のためには、構造式1の化合物を含むクリーム、軟こう、ゼリー、溶液又は懸濁液などが利用される。

#### 【0219】

本発明の化合物の用量レベルは、体重1キロあたり約0.5mg～約100mgであり、好ましい用量範囲は、一日体重1kgあたり約20mg～約50mg（一日患者一人あたり約25mg～約5g）である。単一の用量を生成するため担体材料と組合せることのできる活性成分量は、処置対象の宿主及び特定の投与様式に応じて変動することになる。例えば、人間に対する経口投与向けの製剤は、組成物全体の約5パーセントから約95パーセントまで変動しうる適量の担体材料と共に5mg～1gの活性化合物を含有することができる。

#### 【0220】

用量単位形態は一般に約5mg～約500mgの活性成分を含有することになる。しかしながら、任意の特定の患者についての特定の用量レベルは、利用される特定の化合物の活性、年令、体重、全身的健康状態、性別、食生活、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物組合せ及び治療対象の特定の疾病の重症度を含むさまざま

ざまな要因によって左右されることになる。用量は、臨床医によって個別に定められる必要がある。

### 【0221】

#### 実施例

以下の実施例により、式1の化合物を調製する方法、及びそれらを含む配合物を更に例示するが、もとよりこれに限定されるものではない。

以後、TLCは薄層クロマトグラフィーを、 $\text{CDCl}_3$ は重水素クロロフォルムを、 $\text{CD}_3\text{OD}$ は3重水素メタノールを、 $\text{DMSO-d}_3$ は6重水素ジメチルスルホキシドである。化合物の構造は元素分析またはNMRの何れかにより確認され、表題の化合物中に特徴的な陽子に割り付けられたピークは適当な場所に存在する。 $^1\text{H NMR}$ シフト ( $\delta_{\text{H}}$ ) は内部参照標準としたテトラメチルシランからの百万分の1 (ppm) ダウンフィールドとして表示した。

### 【0222】

M.P. : は融点であり、°Cにより表示され、補正はされていない。カラムクロマトグラフィーは、Merckシリカゲル60 (Art. 9385) に関しW.C. Stillら、J.Org.Chem/43;2923 (1978) により既述された技術を用いて実施した。HPLCは実験の章に記したように、5  $\mu\text{m}$ のC18の4×250mmカラムを用い、流量1ml/分にて水及びアセトニトリルの各種混合液で溶出し行った。

ワン樹脂は4-ヒドロキシメチルフェノールエーテルリンカーのついたポリスチレンである。出発材料として用いた化合物は既知化合物またはそれ自体既知である方法により容易に調製できる化合物である。

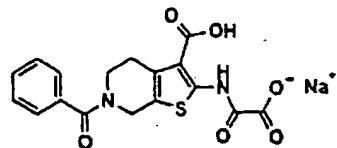
### 【0223】

#### 実施例1

#### 【化30】

( 108 )

特表2002-506072



6-ベンゾイル-2-(オキサリル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ-[2,3-c]  
1] ピリジン-3-カルボン酸・1ナトリウム塩;

**[0224]**

N-ベンゾイル-4-ピペリドン (20.0g、0.1mol)、エチルシアノ酢酸塩 (10.9ml、0.1mol)、酢酸アンモニウム (2.0g) 及び酢酸 (6ml) のベンゼン (100ml) 混合液を、ディーン-スターク排水器を装置した3ツ首型反応フラスコ内にて還流温度にて1時間加熱した。冷却された反応混合液を酢酸エチル (100ml) で希釈し、水 (3×100ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (80ml) にて洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 濾過、真空下に蒸発することで、ゆっくりと結晶化する油として (1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イリデン)-シアノ-酢酸エチルエステルの定量収量を得た。

**[0225]**

上記ベンゾイル-ピペリジン-4-イリデン (10.0g、0.034mol)、イオウ (1.13g、0.035mol) 及びモルフォリン (6.5ml) を含むエタノール (35ml) 混合液を50℃で2時間加熱し、さらに室温にて一晩攪拌した。沈殿物を濾過して除き、96% エタノール (3×50ml)、ジエチルエーテル (3×50ml) で洗浄、真空下に乾燥し固体として9.27g (84%) の2-アミノ-6-ベンゾイル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

**[0226]**

上記4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル (5.0g、0.015mol) とトリエチルアミン (4.21ml、0.03mol) を含む0℃の無水テトラヒドロフラン (30ml) 攪拌液に、エチル塩化オキサリル液 (1.9ml、0.017mol) を含む無水テトラヒドロフラン (20ml) 液を滴下し、加えた。得られた反応混合液を室温で18時間攪拌し、氷水 (300ml) 中に注ぎこみ、酢酸エチ

( 109 )

特表2002-506072

ル（3×100ml）で抽出した。まとめた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム液（100ml）で洗浄し、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）濾過、真空下に蒸発させ、4.2g（84%）の6-ベンゾイル-2-（エトキシオキサリルアミノ）-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ-[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸エチルエステルを結晶化オイルとして得た。

## 【0227】

上記チエノ-[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル（4.2g、9.76mmol）を含むエタノール液（100ml）に水酸化ナトリウム（0.9g、21.46mmol）の水溶液（100ml）に加えた。得られた反応混合液を室温で18時間攪拌した。揮発物を真空にて蒸発させ、残査を水（100ml）に溶解し、酢酸エチル（2×100ml）で洗浄した。水相に濃塩酸をpH1になるまで加え、沈殿を濾過して除き、水（2×50ml）、ジエチルエーテル（2×30ml）で洗浄、真空下、50℃にて乾燥し固体として表題の化合物2.9g（79%）を得た。

## 【0228】

融点：無定形

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub>Na、1×H<sub>2</sub>Oに関する理論値：C, 49.28%；H, 3.65%；N, 6.76%。

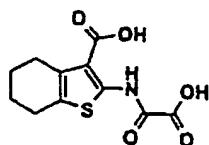
実測値：C, 49.31%；H, 3.86%；N, 6.53%。

## 【0229】

実施例1記載と同様の方法により、以下の化合物を調製した。

実施例2

## 【化31】



2-（オキサリルアミノ）-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ-[b]チオフェン-3-カルボン酸：

融点：230-231℃

( 110 )

特表2002-506072

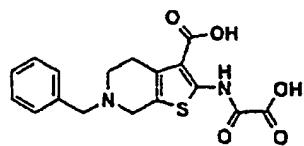
 $C_{11}H_{11}N_2O_6S$  ; に関する理論値 : C, 49.07% ; H, 4.12% ; N, 5.20%。

実測値 : C, 49.87% ; H, 4.37% ; N, 5.06%。

【0230】

実施例3

【化32】

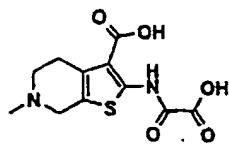
6-ベンジル-2-(オキサリル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ [2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸: $C_{17}H_{16}N_2O_5S, 1.75H_2O$  ; に関する理論値 : C, 52.10% ; H, 5.01% ; N, 7.15%。

実測値 : C, 52.11% ; H, 4.81% ; N, 7.01%。

【0231】

実施例4

【化33】

6-メチル-2-(オキサリル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸:

融点&gt;250°C

 $C_{11}H_{12}N_2O_5S, 0.6H_2O$  ; に関する理論値 : C, 44.77% ; H, 4.51% ; N, 9.49%。

実測値 : C, 44.54% ; H, 4.17% ; N, 9.21%。

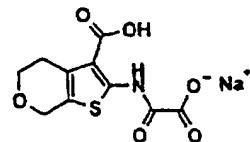
( 111 )

特表2002-506072

【0232】

実施例5

【化34】

2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸・1ナトリウム塩：

融点：&gt;250°C

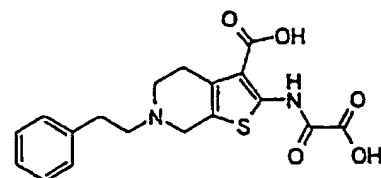
 $C_{10}H_8N_7O_5SNa$ ,  $0.75 \times H_2O$ ; に関する理論値: C, 39.16%; H, 3.12%; N, 4.57%。

実測値: C, 39.29%; H, 3.67%; N, 4.41%。

【0233】

実施例6

【化35】

2-(オキサリル-アミノ)-6-フェネチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]]ピリジン-3-カルボン酸： $C_{18}H_{18}N_2O_5S$ ,  $1 \times H_2O$ ; に関する理論値: C, 55.09%; H, 5.14%; N, 7.14%。

実測値: C, 55.47%; H, 5.04%; N, 7.07%。

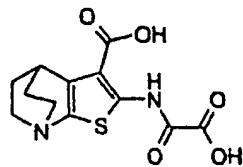
【0234】

実施例7

( 112 )

特表2002-506072

## 【化36】

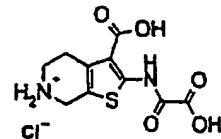
2-(オキサリル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-4,7-エタノ-チエノ [2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸： $C_{12}H_{12}N_2O_5S$ ,  $0.75 \times H_2O$ ; に関する理論値: C, 46.52%; H, 4.39%; N, 9.04%。

実測値: C, 46.48%; H, 4.79%; N, 8.87%。

## 【0235】

## 実施例8

## 【化37】

2-(オキサリル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ [2,3-b] ピリジン-3-カルボン酸・塩酸塩：

4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸-1-ブチルエステルを出発材料として用いた。  
。25%トリフルオロ酢酸のジクロロメタン液を用いてBoc-基を除去した。

融点; &gt;250°C

 $C_{10}H_{10}N_2O_5S$ , 1HCl,  $0.5 \times H_2O$ ; に関する理論値: C, 38.35%; H, 4.34%; N, 8.64%

。

実測値: C, 38.04%; H, 3.83%; N, 8.87%。

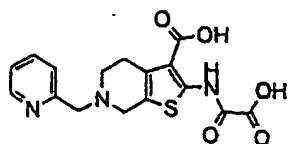
## 【0236】

( 113 )

特表2002-506072

実施例9

## 【化38】

2- (オキサリル-アミノ) -6-ピリジン-2-イルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸：

## 【0237】

2- (エトキシオキサリル-アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸エチルエステルトリフルオロ酢酸塩 (1.5g、3.40mmol、実施例8に記載の如く調製)、炭酸カリウム (2.4g、17.1mmol)、ヨウ化カリウム (100mg) を含むアセトン (40ml) 混合液に2-塩化ビコリル塩酸塩 (0.61g、3.7mmol) を加えた。得られた混合液を還流温度で18時間攪拌し、濾過、真空下に蒸発させた。残査をジエチルエーテルで粉碎し、固体を濾過して除き、酢酸エチル／エタノール／トリエチルアミン (3:1:0.4) の混合液を溶出液として用いシリカゲル上で精製した。精製分画を集め、真空下に溶出し固体として2- (エトキシオキサリル-アミノ) -6-ピリジン-2-イルメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸トリエチルアンモニウム塩を得た。

## 【0238】

上記トリエチルアンモニウム塩 (650mg、1.40mmol) のエタノール (15ml) 液に1Nの水酸化ナトリウム水溶液 (4.1ml、4.1mmol) を加え、更に水 (15ml) を加えた。得られた反応混合液を室温で18時間攪拌した。揮発成分を真空下に蒸発させ、残査を水 (20ml) に溶解し、ジエチルエーテル (2×10ml) で洗浄した。液相に1Nの塩酸を加えpH 1とし、水相を真空下に蒸発させた。残査を2-プロパノール／水 (1:1、40ml) 混合液に懸濁し、1時間攪拌、固体分を濾過して除き、2-プロパノール (2×15ml) で洗浄、真空下50℃にて乾燥し、表題の粗化合物181ml

g (38%) を得た。

**【0239】**

粗産物 (181mg) を水 (10ml) と5Nの水酸化ナトリウム (10ml) の混合液に溶解し、ジエチルエーテル (2×10ml) で洗浄した。水相を1Nの塩酸を用いてpH=3に酸性化し、沈殿物を濾過して除き、水 (3×20ml) で洗浄、真空下50℃にて18時間乾燥し、固体として表題の化合物51mg (11%)を得た。

融点：238-244℃

$C_{16}H_{15}N_3O_5S$ 、 $2.5 \times H_2O$ に関する理論値：C, 47.29%；H, 4.96%；N, 10.34%。

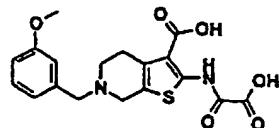
実測値：C, 47.43%；H, 4.84%；N, 10.00%。

**【0240】**

実施例9記載と同様の方法により以下の化合物を調製した。

実施例10

**【化39】**



6-(3-メトキシベンジル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チ  
エノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸：

融点：233-237℃

$C_{18}H_{18}N_2O_6S$ 、 $1 \times H_2O$ に関する理論値：C, 52.93%；H, 4.94%；N, 6.86%。

実測値：C, 52.79%；H, 4.99%；N, 6.42%。

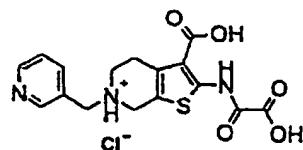
**【0241】**

実施例11

**【化40】**

( 115 )

特表2002-506072



2-(オキサリル-アミノ)-6-ピリジン-3-イルメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チ  
エノ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸・塩酸塩：

融点：234-238°C

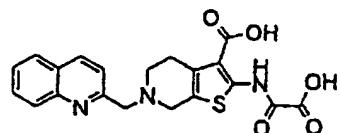
$C_{18}H_{15}N_3O_5S$ 、 $1 \times HCl$ 、 $0.5 \times H_2O$ に関する理論値；C, 47.24%；H, 4.21%；N, 10.33%。

実測値：C, 47.35%；H, 4.10%；N, 10.35%。

【0242】

実施例12

【化41】



2-(オキサリル-アミノ)-6-キノリン-2-イルメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チ  
エノ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸：

融点：>250°C

$C_{20}H_{17}N_3O_5S$ 、 $1 \times H_2O$ に関する理論値；C, 55.95%；H, 4.22%；N, 9.61%。

実測値：C, 55.94%；H, 4.46%；N, 9.78%。

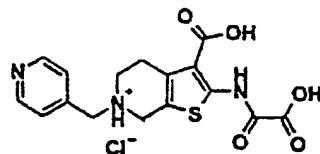
【0243】

実施例13

【化42】

( 116 )

特表2002-506072



2-(オキサリル-アミノ)-6-ピリジン-4-イルメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ [2,3-c] ピリジン-3-カルボン酸・塩酸塩：

融点：230-235℃

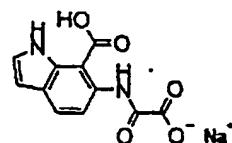
C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S、1×HCl、1×H<sub>2</sub>Oに関する理論値；C, 46.21%；H, 4.36%；N, 10.10%

実測値：C, 45.82%；H, 4.42%；N, 10.02%。

【0244】

実施例 1.4

【化43】



【0245】

6-アミノ-1-インドール-7-カルボン酸エチルエステル (1.5g、7.3mmol、J.0rg Chem. 61、1155-1158 (1996) 記載の如くに調製) 及びトリエチルアミン (1.55ml、11.0ml) を含む0℃の乾燥テトラヒドロフラン (100ml) 搅拌液に、エチル塩化オキサリル (980μl、88.0mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン液 (10ml) を滴下し加えた。得られた反応混合液を室温で2時間搅拌し、冰水 (300ml) にそそぎ込み、沈殿を濾過して除き、真空下50℃で乾燥し、オイルとして6-(エトキシオキサリル-アミノ)-1H-インドール-7-カルボン酸エチルエステル2.25g (100

( 117 )

特表2002-506072

%)を得た。

**【0246】**

上記の1H-インドール-7-カルボン酸エチルエステル(2.0g、6.60mmol)を含むエタノール(30ml)液に1Nの水酸化ナトリウム水溶液(16.4ml、16.4mmol)(30ml)を加えた。得られた反応混合液を室温で18時間攪拌した。揮発性成分を真空下に蒸発させ、残った水相に1Nの塩酸を加えpHを1にした。沈殿物を濾過して除き、水(2×50ml)、ジエチルエーテル(2×30ml)で洗浄、真空下50℃で乾燥し、固体として表題の化合物1.34g(82%)を得た。

融点>250℃

$C_{11}H_7N_2O_5Na$ 、 $1.5 \times H_2O$ に関する理論値；C, 44.46%；H, 3.39%；N, 9.43%。

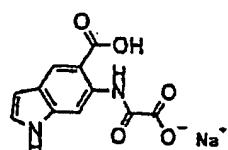
実測値：C, 44.31%；H, 3.34%；N, 9.00%。

**【0247】**

実施例14記載と同様の方法により以下の化合物を調製した。

**実施例15**

**【化44】**



**6-(オキサリルアミノ)-1H-インドール-5-カルボン酸・1ナトリウム塩：**

6-アミノ-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステルはJ.Org.Chem.61、1155-1158(1996)記載の如くに調製した。

融点:>250℃

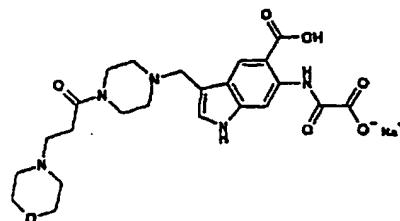
$C_{11}H_7N_2O_5Na$ 、 $1.5 \times H_2O$ に関する理論値：C, 44.46%；H, 3.39%；N, 9.43%。

実測値：C, 44.44%；H, 3.68%；N, 9.00%。

**【0248】**

**実施例16**

## 【化45】



3-[4-(3-モルフォリン-4-イルプロピオニル)-1H-インドール-5-カルボン酸・1ナトリウム塩：

## 【0249】

氷冷した37%フォルムアルデヒド液(2.7g、33.0mmol)を含む酢酸液(8ml)に、ピペラジン-1-カルボン酸*t*-ブチルエステル(2.7g、15mmol)液を滴下し加えた。15分間攪拌した後、6-(エトキシオキサリル-アミノ)-1H-インドール-5-カルボン酸(4.0g、3.0mmol)を含む酢酸(80ml)とテトラヒドロフラン(80ml)の混合液を加え、得られた反応混合液を18時間室温にて攪拌した。揮発成分を真空中に蒸発させ、残基に水(100ml)を加えた。水相を酢酸エチルで抽出し(2×100ml)、まとめた有機抽出物を水(2×100ml)、飽和塩化アンモニア水(1×80ml)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下に蒸発させた。残査をジエチルエーテル(50ml)にて粉碎し、沈殿を濾過して除き、ジエチルエーテルで線上、真空下、50℃にて乾燥し固体として3.4gの3-[4-*t*-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イルメチル]-6-(エトキシオキサリル-アミノ)-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエ斯特を得た。

## 【0250】

上記6-(エトキシオキサリル-アミノ)-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエ斯特のジクロロメタン液(20ml)に、トリフルオロ酢酸(20ml)を室温で加えた。得られた混合液を1時間攪拌し、揮発成分を真空下に蒸発させ、残査に水(50ml)を加えて、生じた混合液を30分間攪拌した。沈殿を濾過して除き、水(50ml)、ジエチルエーテル(50ml)で洗浄、真空下50℃にて乾燥し、固体として

3.6g (100%) の6- (エトキシオキサリル-アミノ) -3-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステルトリフルオロ酢酸塩を得た。

#### 【0251】

上記ピペラジン (3.0g、5.81mmol) を含むジクロロメタン (100ml) とトリエチルアミン (2.5ml) の氷冷混合液に、塩化クロロプロピノイル (0.6ml、6.39mmol) を含むジクロロメタン (10ml) の混合液を滴下し加えた。得られた混合液を室温で1時間攪拌し、水 (50ml) で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ )、濾過後真空下に蒸発して油として1.8g (68%) の3- (4-アクリロイル-ピペラジン-1-イルメチル) -6- (エトキシオキサリル-アミノ) -1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステルを得た。

#### 【0252】

上記のアクリロイル-ピペラジン (0.5g、1.1mmol) を含むエタノール液に、モルフォリン (0.24g、2.74mmol) を加えた。得られた混合液を還流温度で18時間攪拌し、揮発性成分を真空下に蒸発させた。残査を水 (50ml) に溶解し、pHを1Nの塩酸で2に調整し、生じた混合液を酢酸エチル (2×50ml) で洗浄した。水相を1Nの水酸化ナトリウムで中和し、沈殿物を濾過により除き、水で洗浄、真空下、50°Cで3時間乾燥させて固体として0.3gの6- (エトキシオキサリル-アミノ) -3-[4-(3-モルフォリン-4-イル-プロピオニル) -ピペラジン-1-イルメチル] -1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステルを得た。

#### 【0253】

上記1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステル (0.2g、0.37mmol) のエタノール (5ml) 液に水酸化ナトリウム (45mg、1.10mol) の水溶液 (15ml) を加えた。得られた混合液を室温で18時間攪拌し、1Nの塩酸を加えてpHを1に調整した。水相を酢酸エチル (2×25ml) で洗浄し、1Nの水酸化ナトリウムを加えてpHを5に調整、続いてジクロロメタン (25ml) を加えた。沈殿物を濾過により除き、水 (50ml) で洗浄、真空下、50°Cで乾燥し固体として30mg (17%) の表題化合物を得た。

融点 : >250°C。

LC-MS (E') M/Z488

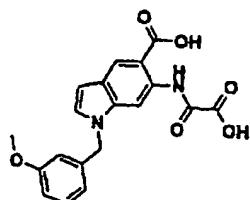
(120)

特表2002-506072

【0254】

実施例17

【化46】

1-(3-メトキシベンジル)-6-(オキサリルアミノ)-1H-インドール-5-カルボン酸：

【0255】

6-アミノ-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステル (1.0g、3.30mmol; J. Org. Chem. 61, 1155-1158 (1996) の記載に従い調製した) を含む無水N,N-ジメチルフォルムアミド (40ml) の液に、水酸化ナトリウム (0.28g、7.3mmol; 60%鉱油) を加えた。反応混合液を1.5時間攪拌し、3-メトキシベンジルクロライド (0.5ml、3.6mmol) を含む無水N,N-ジメチルフォルムアミド (2.5ml) を滴下し加えた。得られた反応混合液を1.5時間攪拌し、水 (300ml) に注ぎ込み、ジエチルエーテル (3×100ml) にて洗浄した。未溶解物を濾過して除き、1N塩酸を加えて水素をpH=4に調整した。沈殿を濾過して除き、水で洗浄、真空下、50°Cにて乾燥し、固体として400mgの6-(エトキシオキサリルアミノ)-1-(3-メトキシベンジル)-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステルを得た。

【0256】

上記1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステル (0.3g、0.7mmol) を含むエタノール (10ml) に1N水酸化ナトリウム (2.1ml、2.1mmol) と水 (10ml) を加えた。得られた反応混合液を室温にて18時間攪拌した。揮発成分を真空下に蒸発させ、1N塩酸を加えpHを2に調整し、沈殿物を濾過にて除き、水で洗浄、真空下、50°Cにて乾燥させ、固体として230mg (89%) の表題化合物を得た。

( 121 )

特表2002-506072

融点；222-226℃

$C_{19}H_{16}N_2O_5$ 、 $0.4 \times H_2O$ に関する理論値；C, 60.77% ; H, 4.51% ; N, 7.46%。

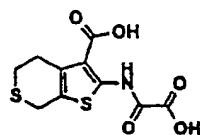
実測値；C, 60.98% ; H, 4.44% ; N, 7.28%。

### 【0257】

実施例1記載と同様の方法により以下の化合物を調製した。

#### 実施例18

##### 【化47】



2-(オキサリル-アミノ)-4,7ジヒドロ-5H-[2,3-c]チオピラン-3-カルボン酸；

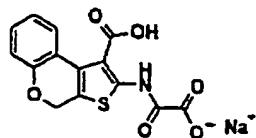
$C_{10}H_9NO_5S_2$ に関する理論値；C, 41.80% ; H, 3.16% ; N, 4.88%。

実測値；C, 41.97% ; H, 3.20% ; N, 4.69%。

### 【0258】

#### 実施例19

##### 【化48】



2-(オキサリル-アミノ)-4,7ジヒドロ-5H-[2,3-c]チオピラン-3-カルボン酸；

### 【0259】

4-クロマノン（20g、0.14mol）、エチルシアノ酢酸（16.8g、0.15mol）及び酢酸アンモニウム（11.4g、0.15mol）を含むベンゼン（500ml）の溶液に酢酸（5ml

) を加え、得られた反応混合液を還流温度で18時間加熱し、形成された水をディーン-シュタルク排水器に集めた。酢酸アンモニウム (10g、0.13mol) を追加し加え、還流温度で更に8時間加熱した。揮発成分を真空下に蒸発させ、残査に水 (500ml) を加え、水相を酢酸エチル (2×200ml) で抽出した。まとめた有機抽出物を水 (2×100ml) 、飽和塩化ナトリウム水 (100ml) で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 、濾過、真空下に蒸発し、油として未変化の出発材料とクロマン-4-イルイデン-シアノ-酢酸エチルエステルの混合物を得た。

#### 【0260】

粗産物を含むエタノール (250ml) の液に、硫黄 (2.5g、0.08mol) とモルフォリン (15ml) を加えた。得られた反応混合液を50°Cにて4時間攪拌し、室温まで冷却しつゝから濾過した。揮発物を真空下に蒸発させ、30gの粗産物を得た。

産物を2つに分け、その一方を酢酸エチル/ヘプタン (1:3) の混合液を用いたシリカゲル (900ml) で半精製した。半純分画を集め、真空下に溶媒を蒸発して粗油を得、これをジエチルエーテル (80ml) に溶解し、ヘプタンを加え結晶化した (125ml)。沈殿物を濾過して除き、ヘプタンにて洗浄、真空下、50°Cで18時間乾燥し固体として18gの2-アミノ-9H-チエノ[2,3-c]クロメン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

#### 【0261】

上記2-アミノ-9H-チエノ[2,3-c]クロメン-3-カルボン酸エチルエステル (2.9g、10.53mmol) 及びトリエチルアミン (3ml) を含む0°Cの無水テトラヒドロフラン (100ml) の攪拌液に、エチル塩化オキサリル (1.6g、11.6mmol) を含む無水テトラヒドロフラン (20ml) を滴下し加えた。得られた反応混合液を室温にて1.5時間攪拌し、冰水 (200ml) 中にそそぎ込み、沈殿物を濾過して除き、真空下、50°Cで乾燥し固体として2.6g (66%) の2-(エトキシオキサリル-アミノ)-9H-チエノ[2,3-c]クロメン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

#### 【0262】

上記エチルエステル (1.5g、4.0mmol) を含むエタノール (25ml) 液に水酸化ナトリウム (480mg、12mmol) 及び水 (50ml) を加えた。得られた反応混合液を室温で42時間攪拌した。水 (100ml) を加え、混合液をジエチルエーテル (100ml)

) で洗浄した。濃塩酸を加え水相をpH=1に調整し、沈殿を濾過して除き、水で洗浄、真空下、50°Cにて6時間乾燥し、固体として0.6gの表題化合物を得た。

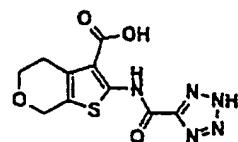
$C_{14}H_9NO_5SNa$ 、0.5H<sub>2</sub>Oに関する理論値；C, 48.01%；H, 2.59%；N, 4.00%。

実測値：C, 48.39%；H, 2.93%；N, 3.93%。

### 【0263】

#### 実施例20

##### 【化49】



#### 2-((2H-テトラゾール-5-カルボニル)アミノ)-4,7ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸：

-20°Cに冷却されたN,N-ジメチルフォルムアミド(1.6ml)とアセトニトリル(5ml)の混合液に、塩化オキサリル(0.8g, 6.31mmol)を含むアセトニトリル混合液を滴下し加えた。得られた混合液を15分間攪拌し、テトラゾール-5-カルボン酸2カリウム塩(1g, 5.25mmol, J. Med. Chem. 29, 538-549 (1986)に従い調製)を加え、得られた混合液をさらに20分間攪拌した。

### 【0264】

この混合液に2-アミノ-4,5-ジヒドロ-7H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル(1.3g, 5.25mmol)、ピリジン(2.2ml)及びアセトニトリル(2.5ml)を10分間かけて滴下し、加えた。0.5時間還流温度で加熱した後、反応混合液を室温に戻した。冷却された反応混合液を水(100ml)の中にそそぎ込み、濃塩酸を加えてpHを1に調整した。沈殿を濾過して除き、水で洗浄、真空下、50°Cにて18時間乾燥し、固体として1.3gの2-((1H-テトラゾール-5-カルボニル)アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

### 【0265】

( 124 )

特表2002-506072

上記I-ブチルエステル (0.6g, 1.71mmol) をジクロルメタン (5ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5ml) を加えた。得られた混合液を40分間、室温にて攪拌した。揮発成分を真空下に蒸発させ、残査にジエチルエーテル (50ml)、水 (25ml) 及び1N水酸化ナトリウム (2ml) を加えた。相分離を行い、水相をジエチルエーテル (50ml) で洗浄、濃塩酸を加えてpHを1に調整した。沈殿を濾過して除き、水 (25ml) で洗浄、真空下、50°Cにて18時間乾燥し、固体として190mg (38%) の表題化合物を得た。

融点 : &gt;250°C

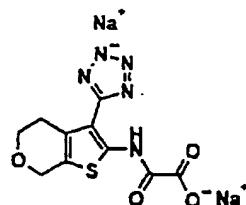
 $C_{10}H_9N_5O_4S$ 、 $0.25 \times H_2O$ に関する理論値 ; C, 40.07% ; H, 3.19% ; N, 23.36%。

実測値 : C, 40.39% ; H, 3.18% ; N, 22.92%。

## 【0266】

実施例 21

## 【化50】



N-(3-(2-H-テトラゾール-5-イル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-2-イル)オキサラム酸・2ナトリウム塩；

2-アミノ-4,5-ジヒドロ-7H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸エチルエステル (26g, 0.114mol) をフォルムアミド (200ml) に溶解し、得られた混合液を還流温度で1.5時間加熱した。室温まで冷却した後、沈殿を濾過して除き、水 (2×80ml) で洗浄、真空下、50°Cにて18時間乾燥し、固体として10.0g (42.%) の5,6-ジヒドロ-8H-ピラノ[4',3';4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-体を得た。

## 【0267】

オキシ塩化リン (70ml) に上記ピリミジン-4-体 (7.0g, 0.04mol) とN,N-ジメチルアニリン (0.2ml) を加えた。得られた混合液を還流温度で2時間加熱し、

冷却後冰水（700ml）に注いだ。沈殿を濾過し除き、酢酸エチル（400ml）と水（250ml）の混合液に懸濁し、15分間攪拌した。水相を分離させ、有機相を飽和塩化ナトリウム水（100ml）で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）、濾過後真空下に乾燥し、固体として5.2g（68%）の4-クロロ-5,6-ジヒドロ-8H-ピラノ[4',3';4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジンを得た。

#### 【0268】

上記のチエノピリミジン（4.5g、0.02mol）のエタノール（40ml）の温液に、ヒ水化物（10ml）のエタノール（20ml）液を滴下した。得られた液を還流温度で2時間加熱し、室温まで冷却した後、沈殿を濾過して除き、エタノール（20ml）で洗浄、真空、50℃にて1.5時間乾燥し、固体物として3.2g（73%）の5,6-ジヒドロ-8H-ピラノ[4',3';4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルヒドラジンを得た。

冰槽内にて冷却した上記ヒドラジン（3.0g、0.014mol）を含む50%酢酸水溶液に、亜硝酸ナトリウム（1.0g、0.015mol）を含む水（10ml）を滴下し加えた。この反応混合液を2時間攪拌、沈殿を濾過し除き、水（25ml）で洗浄、真空下、50℃にて1時間乾燥し、固体物として3.0g（95%）の10、11-ジヒドロ-8H-ピラノ[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]テトラゾーロ[5,1-c]ピリミジンを得た。

#### 【0269】

上記テトラゾール（2.5g、0.011mol）を含むジオキサン（30ml）の液に、1Nの水酸化ナトリウム（25ml）を滴下した。反応混合液を3時間攪拌、冷却水（100ml）に注ぎ込み、酢酸を加えpHを4に調整した。沈殿を濾過して除き、水（25ml）で洗浄、真空下、50℃にて18時間乾燥し、固体物として2.2g（82%）のN-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-2-イル) フォルムアミドを得た。

#### 【0270】

上記フォルムアミド（0.6g、2.7mol）を無水テトラヒドロフラン（50ml）に溶解し、トリエチルアミン（1ml）を加えた。冰槽内で冷却した得られた混合液に、エチル塩化オキサリル（0.4g、2.96mmol）の無水テトラヒドロフラン液（5ml）を滴下し加えた。得られた反応混合液を2時間、室温にて攪拌、揮発成分を真

空下に除いた。残査に水（50ml）、ジエチルエーテル（50ml）及び1Nの塩化水素酸を加えpH=2とし、小さな沈殿を濾過して除いた。有機相を分離し、乾燥（Na<sub>2</sub>S<sub>0</sub><sub>4</sub>）、濾過、真空下に蒸発させた。残査（0.4g）をジクロロメタン（20ml）中に懸濁し、1時間攪拌、固体物を濾過して除き、真空下50℃にて乾燥し、固体物として0.16g（18%）のN-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-2-イル)オキサラム酸エチルエステルを得た。

### 【0271】

上記オキサラム酸エチルエステル（0.16g、0.49mmol）を含むエタノール（15ml）液に、1Nの水酸化ナトリウム（1.0ml、1.01mmol）を加えた。得られた反応混合液を室温にて2時間攪拌した。沈殿を濾過して除き、エタノール（10ml）で洗浄、真空下、50℃にて48時間乾燥、固体物として140mg（83%）の表題化合物を得た。

融点：>250℃

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>SNa<sub>2</sub>、3×H<sub>2</sub>Oに関する理論値；C, 30.54%；H, 3.33%；N, 17.81%。

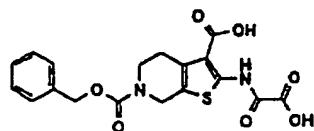
実測値；C, 30.70%；H, 3.35%；N, 17.49%。

### 【0272】

実施例1記載と同様の方法により以下の化合物を調製した。

#### 実施例2-2

### 【化51】



2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-3,6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル；

融点；>250℃

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S：に関する理論値；C, 53.46%；H, 3.99%；N, 6.93%。

( 127 )

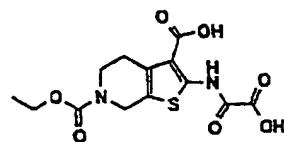
特表2002-506072

実測値 : C, 53.44% ; H, 4.15% ; N, 6.69%。

【0273】

実施例23

【化52】



2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-3,6-ジカルボン酸 6-エチルエステル；

融点 ; 245-247°C

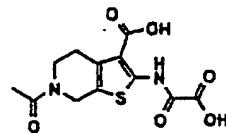
C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S : に関する理論値 ; C, 45.61% ; H, 4.12% ; N, 8.18%。

実測値 : C, 45.71% ; H, 4.31% ; N, 7.86%。

【0274】

実施例24

【化53】



6-アセチル-2-(オキサリル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸；

融点 ; 242-244°C

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S、0.25×H<sub>2</sub>O : に関する理論値 ; C, 45.50% ; H, 3.98% ; N, 8.84%。

実測値 : C, 45.64% ; H, 3.97% ; N, 8.51%。

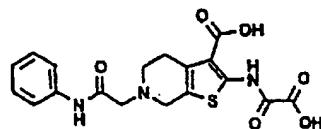
( 128 )

特表2002-506072

【0275】

実施例25

【化54】

2-(オキサリル-アミノ)-6-フェニルカルバモイルメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸；

融点；244-246°C

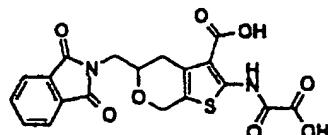
C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S、1×H<sub>2</sub>O：に関する理論値；C, 51.30%；H, 4.54%；N, 9.97%。

実測値：C, 51.08%；H, 4.52%；N, 9.63%。

【0276】

実施例26

【化55】

5-(1,3-ジオキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリ  
ル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸

【0277】

ベンゾイルオキシアセトアルデヒド (8.3g, 0.06mmol) のベンゼン (80mL) 混合液に、1-メトキシ-3-トリメチルシリルオキシ-1,3-ブタジエン (10.6g, 0.06mmol) を加えた。反応混合液を窒素下に15分間攪拌し、0°Cに冷却、0.5M塩化亜

( 129 )

特表2002-506072

鉛 (55ml、0.03mol) を滴下、加えた。反応混合液を16時間室温まで暖め、真空中に蒸発させた。得られた油を酢酸エチル (100ml) で希釈、1Nの塩酸 ( $3 \times 50\text{ml}$ ) 、飽和重炭酸ナトリウム ( $3 \times 50\text{ml}$ ) 、ブライン ( $3 \times 50\text{ml}$ ) で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、真空中に蒸発させた。得られた油を酢酸エチル／ヘキサン (1:2) を溶出液とするフラッシュクロマトグラフィーにかけた。純分画を集め、真空中に蒸発し油として7.1g (60%) のベンジルオキシ-メチル-2,3-ジヒドロ-ピラン-4-体を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.31 (m, 6H)、5.42 (dd,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H)、4.61 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H)、4.57 (m, 1H)、3.70 (m, 2H)、2.74 (dd,  $J=17\text{Hz}, 14\text{Hz}$ , 1H)、2.41 (dd,  $J=17\text{Hz}, 2\text{Hz}$ , 1H, 1H)。

### 【0278】

上記2,3-ジヒドロ-ピラン-4-体 (7.1g、0.032mol) 及びカーボン (0.4g) 上にある10%パラジウムを含む酢酸エチル (50ml) をパーコンベ (Parr bomb) シェーカーにかけ、30psiで水素添加した。反応混合液を2時間、TLC分析 (メタノール／ジクロロメタン1:9) が反応終了を示すまで振盪した。反応混合液をセライトのパッドを通して濾過し、揮発成分を真空中に蒸発させた。残査を酢酸エチルを溶出液とするフラッシュクロマトグラフィーにかけた。純分画を集め、真空中に蒸発し油として3.0g (75%) の2-ヒドロメチル-テトラヒドロ-ピラン-4-体を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.36-4.29 (m, 1H)、3.77-3.66 (m, 3H)、3.61-3.54 (m, 1H)、2.65-2.43 (m, 2H)、2.34-2.27 (m, 2H)、2.04 (bs, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ )。

### 【0279】

上記テトラヒドロ-ピラン-4-体 (1.90g、0.015mol) 、t-ブチルシアノ酢酸 (2.7g, 0.019mol) 、イオウ (0.51g, 0.016mol) 及びモルフォリン (2.55ml, 0.03mol) を無水エタノール (20ml) に溶解し、50°Cで16時間加熱した。反応混合液を冷却、濾過し、濾液を真空中に蒸発させた。得られた油を酢酸エチル (50ml) に溶解し、水 ( $2 \times 50\text{ml}$ ) 、ブリアン ( $2 \times 50\text{ml}$ ) で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) した。溶媒を真空中に蒸発させ、残査を酢酸エチル／ヘキサン (1:1) を溶出液とするフラッシュクロマトグラフィーにかけた。純分画を集め、真空中に蒸発し固体とし

て3.7g (90%) の2-アミノ-5-ヒドロキシメチル-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ [2,3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.64 (s, 2H)、3.80-3.67 (m, 3H)、2.77-2.72 (m, 1H)、2.57-2.53 (m, 1H)、1.54 (s, 9H)。

### 【0280】

上記カルボン酸t-ブチルエステル (3.0g, 0.015mol) とフタルイミド (2.10g, 0.014mol) 及びトリフェニルfosフォリン (3.68g, 0.014) を無水テトラヒドロフラン (60ml) に溶解し、窒素雰囲気下に0℃に冷却した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) (2.71ml, 0.014mol) を0℃にて滴下し加え、溶液を一晩攪拌し、ゆっくりと室温まで暖めた。揮発成分を真空下に蒸発し、得られた固体を酢酸エチル (60ml) に溶解した。有機相をブリアン (2××50ml) で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、真空下に蒸発させた。

### 【0281】

残査をまず酢酸エチル/ヘキサン (1:3) の混合液で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにかけた。産物の溶出が開始されたら、溶出混合液を酢酸エチル/ヘキサン (1:2) に変更した。純分画を集め、真空下に蒸発し、固体として2.90g (47%) の2-アミノ-5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ [2,3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87-7.85 (m, 2H)、7.83-7.71 (m, 2H)、5.91 (bs, 2H)、4.59 (d, J=14Hz, 1H)、4.52 (d, J=14Hz, 1H) 4.0-3.98 (m, 2H)、3.83-3.79 (m, 1H)、2.87 (d, J=17Hz, 1H)、2.58 (dd, J=17Hz, 9Hz, 1H)、1.50 (s, 9H)。

### 【0282】

ジクロロメタン (5ml) に溶解された上記の4,7-ジヒドロ-5H-チエノ [2,3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル (0.5g, 1.2mmol) に、無水トリエチルアミン (0.33ml, 2.4mmol) とイミダゾール-1-イル-オキソ-酢酸t-ブチルエステル (0.47g, 2.4mmol) を窒素下に加えた。反応混合液を室温にて18時間攪拌した。揮発性成分を真空下に蒸発し、固体残査を酢酸エチル (20ml) に溶解した。有機相を1%塩化水素酸 (2×10ml)、ブリアン (2×10ml) で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) した

( 131 )

特表2002-506072

## 【0283】

有機相を真空中に蒸発し、固体として0.64g (99%) の2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ)-5-(1,3-ジオキシ-1,3-ジヒドロ-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ [2,3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.48 (s, 1H, NHCO)、7.88-7.86 (m, 2H)、7.74-7.72 (m, 2H)、4.78 (d, J=19Hz, 1H)、4.65 (d, J=19Hz, 1H)、4.07-3.90 (m, 2H)、3.88-3.80 (m, 1H)、2.97 (d, J=17Hz, 1H)、2.68 (dd, J=17Hz, 9Hz, 1H)、1.58 (s, 1H)、1.54 (s, 9H)。

## 【0284】

上記ジ-t-ブチルエステル (2.8g, 5.16mmol) をトリフルオロ酢酸とジクロロメタンの混合液(1:5) (36ml) に溶解した。反応液を室温で6時間攪拌した。沈殿を濾過して除き、ジエチルエーテルで洗浄、真空中、50°Cにて乾燥し、固体として表題の化合物1.26g (57%)を得た。

融点：245.2-245.6°C

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12.32 (s, 1H, NHCO)、7.95-7.80 (m, 4H)、4.75 (d, J=20Hz, 1H)、4.62 (d, J=20Hz, 1H)、3.96-3.69 (m, 3H)、3.01 (d, J=18Hz, 1H)、2.60 (dd, J=18Hz, 9Hz, 1H)。

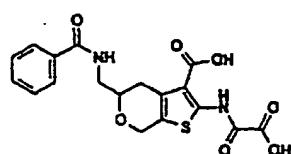
C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S : に関する理論値 ; C, 53.02% ; H, 3.28% ; N, 6.51%。

実測値 : C, 53.01% ; H, 3.31% ; N, 6.41%。

## 【0285】

実施例27

## 【化56】



5- (ベンゾイルアミノ) -2- (オキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸

【0286】

2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ) -5- (1, 3-ジオキシ-1, 3-ジヒドロ-イソイ  
ンドール-2-イルメチル) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン  
酸t-ブチルエステル (0.33g、0.66mmol) をエタノール (2ml) とジクロロメタン  
(3ml) の液に溶解した。ヒドラジン (28μl、0.9mmol) を加え、反応液を窒素下  
、室温にて24時間攪拌した。TLC分析は出発材料がまだ存在することを示した。  
更にヒドラジン (28μl、0.9mmol) を加え、反応液を室温にて16時間、次に45℃  
で5時間攪拌した。混合液を真空に能s yくし、ジクロロメタンに再溶解し、不  
要物を濾過して除いた。ロケIIを集め、真空下に濃縮し固体として5-アミノメチ  
ル-2- (t-ブトキシオキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン  
-3-カルボン酸t-ブチルエステル体の粗分画を得、さらに精製することなし次の  
工程に用いた。

【0287】

上記粗5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル (0.25g、0.60  
mmol) をジクロロメタン及びアセトニトリル (1:1、5ml) の混合液中に懸濁した  
。トリエチルアミン (0.25ml、1.8mmol) を加え、続いて固体としてt-ヒドロキ  
シ-ベンゾトリアゾールヒドラート (0.10g、0.72mmol) 及びt-(3-ジメチルアミ  
ノプロピル) -3-エチルカボジイミド塩酸塩を加えた。不均一な反応混合液を室  
温で2日間攪拌したところ、混合液は均一になった。溶媒を真空下に蒸発させ、  
ジクロロメタンに溶解した残渣を1M塩酸で2回、続いて飽和重炭酸ナトリウム  
で洗浄した。有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過、真空下に濃縮し固体を得、これ  
を酢酸エチルとヘキサンの混合液 (1:1) を溶出液とするフラッシュクロマトグ  
ラフィーで精製した。

【0288】

精製分核を集め、真空下に蒸発し、固体として50mg (2段階にて16%) の5-(ベ  
ンゾイルアミノ-メチル)-2- (t-ブトキシオキサリル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H  
-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

( 133 )

特表2002-506072

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.46 (s, 1H) , 7.81 (d, J=7Hz, 2H) , 7.51-7.42 (m, 3H) , 6.72 (bs, 1H) , 4.83 (d, J=17Hz, 1H) , 4.74 (d, J=17Hz, 1H) , 4.05-3.98 (m, 1H) , 3.86-3.78 (m, 1H) , 3.45-3.38 (m, 1H) , 2.97 (d, J=19Hz, 1H) , 2.68 (dd, J=19Hz, 9Hz, 1H) , 1.61 (s, 9H) , 1.58 (s, 9H) 。

## 【0289】

上記ベンゾイルアミノメチルーチエノ[2,3-c]ピラン (40mg, 0.078mmol) を 20%トリフルオロ酢酸／ジクロロメタン (2ml) で4時間処理した。揮発成分を真空下に蒸発させ、ジクロロメタンで2回チェースし、沈殿を形成させ、これを濾過し除き、乾燥して固体として表題化合物30mg (95%)を得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.31 (s, 1H) , 8.63 (t, J=4Hz, 1H) , 7.86 (d, J=7Hz, 2H) , 7.51-7.43 (m, 3H) , 4.80 (d, J=17Hz, 1H) , 4.64 (d, J=17Hz, 1H) , 3.82 (m, 1H) , 3.44 (m, 2H) , 2.95 (d, J=18Hz, 1H) , 2.52 (dd, J=18Hz, 9Hz, 1H) 。

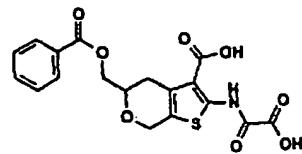
LM/MS [M-H] : 403.39。

HPLC(254.4nm) : 2.99s, 84%。

## 【0290】

実施例28

## 【化57】



5-ベンゾイルメチル-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸

## 【0291】

2-アミノ-5-ヒドロメチル-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル (0.23g, 0.87mmol) 安息香酸 (0.10g, 0.96mmol) 及びト

リエチルアミン (0.23ml、1.7mmol) をジクロロメタン (4ml) に溶解し、窒素下に攪拌した。1-(3-ジメチルアミノピロリル)-3-エチルカルボジイミドクロロメタン (0.17g、0.96mmol) 及び1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾールヒドラート (0.12g、0.96mmol) を固体として加えた。反応混合液を室温で2日間攪拌した後、溶媒を真空下に蒸発させた。粗混合体を酢酸エチルに溶解し、1Nの塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブライン及び無水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) で洗浄した。

#### 【0292】

溶媒を真空下に蒸発させ、黄色の固体を得、これを酢酸エチルとヘキサンの混合液 (1:2) を溶出液とするフラッシュクロマトグラフィーにて精製した。精製分画を集め、真空下に蒸発して固体として0.22g (70%) の2-アミノ-5-ベンゾイルオキシメチル-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) , 7.55 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) , 7.42 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) , 4.64 (s, 2H) , 4.44 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) , 4.03-3.97 (m, 1H) , 2.88 (d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H) , 2.64 (dd,  $J=17\text{Hz}$ , 10Hz, 1H) , 1.50 (s, 9H) 。

LM/MS [M-H] : 390.48.

#### 【0293】

無水テトラヒドロフラン (5ml) に溶解された上記カルボン酸t-ブチルエステル (0.18g、0.45mmol) に、トリエチルアミン (0.18ml、1.4mmol) 及びイミダゾール-1-イル-オキソ-酢酸t-ブチルエステル (0.26g、1.4mmol) を窒素下に加えた。反応混合体を室温にて3時間攪拌した。揮発成分を真空下に蒸発し、得られた固体を酢酸エチル (10ml) で再調製した。有機相を1%塩酸 (2×10ml) 、ブライン (2×10ml) 、無水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) で洗浄し、濾過、溶媒を真空下に蒸発させた。得られた油を酢酸エチルとヘキサンの混合液 (1:2) を溶出液とするフラッシュクロマトグラフィーにて精製し、固体として0.20g (90%) の5-ベンゾイルオキシメチル-2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

#### 【0294】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) , 7.56 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) , 7.44

(t, J=7Hz, 2H)、4.85 (d, J=15Hz, 1H)、4.77 (d, J=15Hz, 1H)、4.49 (d, J=5Hz, 2H)、4.03-3.99 (m, 1H)、2.99 (d, J=17Hz, 1H)、2.72 (dd, J=17Hz, 11Hz, 1H)、1.58 (s, 9H)、1.60 (s, 9H)。

上記ジ-t-ブチルエステル (0.15g, 0.29mmol) をジクロロメタン (3ml) の20% トリフルオロ酢酸液に溶解した。液はすぐに濃いオレンジ色を発色し、すぐに赤色になった。反応液を室温にて1.5時間攪拌した。

### 【0295】

揮発成分を真空下に蒸発して茶色の固体を得、これをジエチルエーテルと水で2回洗浄し、濾過し除いた。得られた固体を真空下に乾燥し、固体として30mg (25%) の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.40 (s, 1H)、7.98 (d, J=7Hz, 2H)、7.67 (d, J=7Hz, 1H)、7.54 (d, J=7Hz, 2H)、4.83 (d, J=15Hz, 1H)、4.70 (d, J=15Hz, 1H)、4.44 (d, J=5Hz, 2H)、4.02-3.99 (m, 1H)、2.99 (d, J=16Hz, 1H)、2.70 (dd, J=16Hz, 9Hz, 1H)。

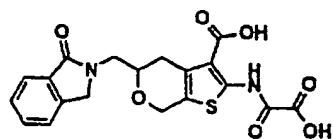
LM/MS [M-H] : 404.05。

HPLC (254.4nm) : 7.16s, 90%。

### 【0296】

#### 実施例29

#### 【化58】



2-(オキサリルアミノ)-5-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸

### 【0297】

2-アミノ-5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,

7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル(0.308g、0.74mmol)を含む無水エタノール(5ml)に、ヒドラジン(47μl、1.48mmol)を加えた。反応液を80℃にて4時間、続いて室温で12時間攪拌した。形成した沈殿を濾過して除き、濾液を真空下に濃縮した。油状の残査にジクロロメタン(15ml)を加え、形成された沈殿を濾過して除いた。濾液を真空下に濃縮し、固体として0.19g(90%)の2-アミノ-5-アミノメチル-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.91 (bs, 2H)、4.62 (s, 2H)、3.64-3.60 (m, 1H)、2.92-2.84 (m, 2H)、2.80-2.75 (m, 1H)、2.52-2.45 (m, 1H)、1.53 (s, 9H)。

LM/MS [M-H]<sup>+</sup> : 285。

#### 【0298】

フタルジカルボキシアルデヒド(52mg、0.36mmol)を無水アセトニトリル(2ml)と酢酸(44μl、0.72mmol)の混合液に溶解した。上記2-アミノ-5-アミノメチル-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル(0.11g、0.36mmol)を加え、反応液を20分間、室温で攪拌した。揮発成分を真空下に蒸発させ、残査を酢酸エチル(25ml)に溶解した。有機混合体を飽和重炭酸ナトリウム(5ml)、1%水素塩酸(5ml)、ブライン(5ml)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)で乾燥、濾過して真空下に蒸発させた。

#### 【0299】

残査を15%酢酸エチル/ジクロロメタンから17%酢酸エチル/ジクロロメタンの購買を溶媒として用いるクロマトグラフィーにて精製し、固体として45mg(30%)の2-アミノ-5-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-1ソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, J=7Hz, 1H)、7.53 (t, J=7Hz, 1H)、7.47-7.43 (m, 2H)、4.68 (d, J=17Hz, 1H)、4.58-4.51 (m, 3H)、3.99 (dd, J=14Hz, 3Hz, 1H)、3.93-3.89 (m, 1H)、3.66-3.61 (m, 1H)、2.88 (d, J=17Hz, 1H)、2.55 (d, J=17Hz, 11Hz, 1H)、1.52 (s, 9H)。

#### 【0300】

2-アミノ-5-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル(45mg、1.1mmol)を含む無水ジクロロメタン(4ml)にイミダゾール-1-イル-オキソ-酢酸t-ブチルエステル(73mg、3.3mmol)とトリエチルアミン(17μl、1.1mmol)を加えた。反応液を窒素下、室温で5時間攪拌した。溶媒を真空下に蒸発させ、粗物質を酢酸エチル(20ml)に溶解した。有機溶液を0.5Nの塩酸(3ml)、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、溶媒を真空下に蒸発させた。

### 【0301】

残査をジクロロメタン(100%)と続いて17%酢酸エチル/ジクロロメタンを溶出液とするフラッシュクロマトグラフィーにかけ精製し、固体として54mg(91%)の2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ)-5-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 12.50(s、1H)、7.84(d、J=8Hz、1H)、7.53(t、J=7Hz、1H)、7.47-7.43(m、3H)、4.81(m、3H)、4.53(d、J=17Hz、1H)、4.01(dd、J=14Hz、3Hz、1H)、3.96-3.89(m、1H)、3.69-3.62(m、1H)、2.97(d、J=17Hz、1H)、2.63(dd、J=17Hz、11Hz、1H)、1.59(s、9H)、1.56(s、9H)。

APCI-MS [M+H]<sup>+</sup>: 529.5

### 【0302】

上記2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ)-5-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル(52mg、0.098mmol)を50%のトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(3ml)で4.5時間、室温にて処理した。揮発成分を真空下に蒸発させ、残査をジクロロメタン(10ml)で3回チェースした。形成された固体を濾過して除き、ジクロロメタンで洗浄し、固体として28mg(70%)の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.32(s、1H)、7.69(d、J=8Hz、1H)、7.61-7.59(m、2H)、7.51-7.45(m、1H)、4.81(d、J=15Hz、1H)、4.65(d、J=15Hz、

1H)、4.60 (s, 2H)、3.95-3.92 (m, 1H)、3.751 (d, J=5Hz, 2H)、2.94 (d, J=16Hz, 1H)、2.56 (dd, J=16Hz, 10Hz, 1H)。

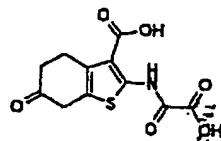
APC-MS [M-H]<sup>+</sup> : 417.3

HPLC (254.4nm) : 3.079s (100%)

### 【0303】

#### 実施例30

##### 【化59】



#### 2-(オキサリル-アミノ)-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフエン-3-カルボン酸

2-(エトキシオキサリル)-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフエン-3-カルボン酸 (3.0g, 0.013mmol) を水 (40ml)、エタノール (20ml) 及び テトラヒドロフラン (20ml) の混合液に室温にて溶解した。得られた混合液に1N の水酸化ナトリウム (20.24ml, 20.24mmol) を加えた。

### 【0304】

得られた反応混合液を室温で72時間攪拌し、濃塩酸を加えてpHを3に調整した。沈殿を濾過して除き、水 (2×15ml)、ジエチルエーテル (2×15ml) で洗浄、 真空下50℃にて乾燥し、固体として1.96g (73%) の表題化合物を得た。

融点 : >230℃

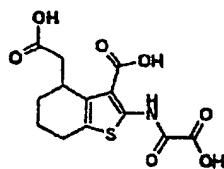
C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Sに関する理論値 ; C、46.64% ; H、3.30% ; N、4.94%。

実測値 ; C、46.97% ; H、3.30% ; N、5.80%。

実施例1記載に類似の方法により、以下の化合物を調製した。

#### 実施例31

##### 【化60】



4-カルボキシメチル-2-(オキサリル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ-[  
b]チオフェン-3-カルボン酸

2-カルボメトキシメチルシクロヘキサンは、2-カルバトキシメチルシクロヘキサンに関するJ. Am. Chem. Soc. 81、3955-3959 (1959) の記述と同一方法にて調製し

融点 : >250°C

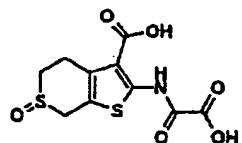
C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>7</sub>S<sub>1</sub>、0.75H<sub>2</sub>Oに関する理論値 ; C、45.81% ; H、4.29% ; N、4.11%。

実測値 ; C、45.79% ; H、4.02% ; N、4.08%。

【0305】

実施例32

【化61】



2-(オキサリル-アミノ)-6-オキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]チオピラ  
ン-3-カルボン酸

1-オキソ-2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-体はJ. Org. Chem. 27, 282-284(1962) に記載の如くに調製された。

融点 : >250°C

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>、0.2×NaClに関する理論値 ; C、38.13% ; H、2.88% ; N、4.45%。

( 140 )

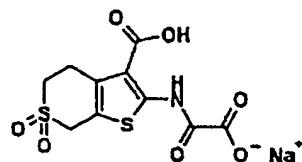
特表2002-506072

実測値；C、37.98%；H、2.82%；N、4.29%。

【0306】

実施例33

【化62】



2-(オキサリル-アミノ)-6,6-ジオキシ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ-[2,3-c]チオ  
ピラン-3-カルボン酸 1ナトリウム塩

1,1-ジオキサイド-2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-体はJ. Org. Chem., 60, 1665-1673(1995)に記載の如くに調製された。

融点：>250°C

$C_{10}H_8N_1O_7S_2Na_1$ 、 $1 \times H_2O$ に関する理論値；C、33.43%；H、2.81%；N、3.90%。

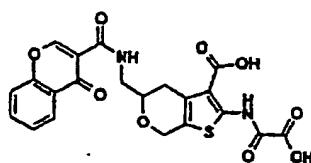
実測値；C、33.43%；H、2.78%；N、3.76%。

【0307】

実施例27記載と同様の方法により以下の化合物を調製した。

実施例34

【化63】



2-(オキサリル-アミノ)-5-(((4-オキソ-クロメン-4H-3-カルボニル)アミノ)  
メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ-[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸

( 141 )

特表2002-506072

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.32 (s, 1H)、9.47 (t, J=4Hz, 1H)、9.08 (s, 1H)、8.19 (dd, J=8Hz, 2Hz, 1H)、7.90 (dt, J=8Hz, 2Hz, 1H)、7.78 (d, J=8Hz, 1H)、7.60 (t, J=8Hz, 1H)、4.88 (d, J=15Hz, 1H)、4.70 (d, J=15Hz, 1H)、3.83-3.79 (m, 1H)、3.72-3.66 (m, 1H)、3.55-3.48 (m, 1H)、2.95 (d, J=15Hz, 1H)、2.95 (d, J=15Hz, 1H)、2.60 (dd, J=15Hz, 8Hz, 1H)。

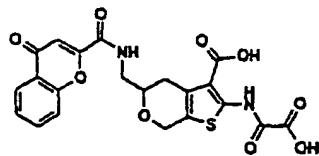
LM/MS [M-H] - : 471.4。

HPLC (254.4nm) : 3.105s, 90%.

【0308】

実施例35

【化64】

2-(オキサリル-アミノ)-5-(((4-オキソ-クロメン-4H-2-カルボニル)アミノ)メチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸：

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.32 (s, 1H)、9.33 (t, J=4Hz, 1H)、8.05 (d, J=8Hz, 1H)、7.89 (t, J=8Hz, 1H)、7.76 (d, J=8Hz, 1H)、7.53 (t, J=8Hz, 1H)、6.84 (s, 1H)、4.83 (d, J=15Hz, 1H)、4.66 (d, J=15Hz, 1H)、3.89-3.84 (m, 1H)、3.56-3.45 (m, 2H)、2.98 (d, J=18Hz, 1H)、2.63-2.52 (m, 1H、部分的にDMSOの為不明瞭)。

LM/MS [M-H] - : 471.4。

HPLC (254.4nm) : 2.886s, 95%.

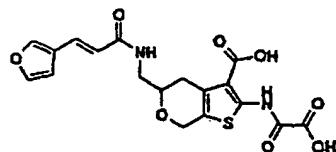
【0309】

実施例36

【化65】

( 142 )

特表2002-506072



5-((3-フラン-3-イル-アクリルオイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ-[2,3-c]ビラン-3-カルボン酸

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.32 (s, 1H)、8.20 (t, J=5Hz, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.33 (d, J=15Hz, 1H)、6.68 (s, 1H)、6.42 (d, J=15Hz, 1H)、4.81 (d, J=15Hz, 1H)、4.65 (d, J=15Hz, 1H)、3.74-3.67 (m, 1H)、3.44-3.34 (m, 2H)、2.91 (d, J=17Hz, 1H)、2.53 (dd, 1H, 一部DMSOの為不明瞭)。

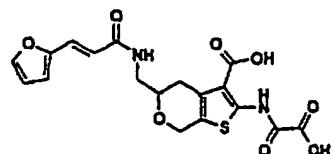
LM/MS [M-H]<sup>-</sup> : 419.4。

HPLC (254.4nm) : 2.822s, 91%.

【0310】

実施例37

【化66】



5-((3-フラン-2-イル-アクリルオイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ-[2,3-c]ビラン-3-カルボン酸

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.32 (s, 1H)、8.37 (t, 1H)、7.23 (d, J=15Hz, 1H)、6.76 (d, J=3Hz, 1H)、6.57 (dd, J=3Hz, 2Hz, 1H)、6.50 (d, J=15Hz, 1H)、4.81 (d, J=15Hz, 1H)、4.65 (d, J=15Hz, 1H)、3.74-3.67 (m, 1H)

( 143 )

特表2002-506072

) 、 3.48-3.32 (m, 2H) 、 2.91 (d, J=17Hz, 1H) 、 2.53 (dd, 1H, 一部DMSOの為不明瞭)。

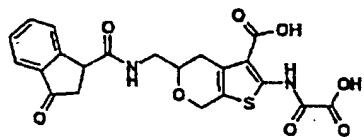
[M-H] - : 419.3.

HPLC(254.4nm) : 2.815s, 86%.

【0311】

実施例38

【化67】



2-(オキサリル-アミノ)-5-((3-オキソ-インダン-1-カルボニル)アミノ)メチル-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.33 (s, 1H) 、 8.81 (bs, 1H) 、 7.74-7.62 (m, 3H) 、 7.45 (t, J=7Hz, 1H) 、 4.83 (d, J=15Hz, 1H) 、 4.67 (d, J=15Hz, 1H) 、 4.29 (t, J=5Hz, 1H) 、 3.41-3.25 (m, 3H) 、 2.91 (d, J=15Hz, 1H) 、 2.77 (d, J=5Hz, 2H) 、 2.58-2.51 (m, 1H, 一部DMSOの為不明瞭)。

LM/MS [M-H] - : 457.5.

HPLC(254.4nm) : 2.634s, 97%.

【0312】

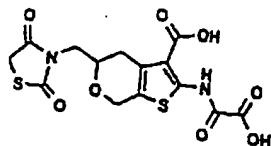
実施例26記載と同様の方法により、以下の化合物を調製した。

実施例39

【化68】

( 144 )

特表2002-506072

5-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-3-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸：

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD及びDMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.88 (m, 2H)、3.97-3.89 (m, 3H)、3.72-3.69 (m, 2H)、3.08 (m, 1H)、3.02 (m, 1H)。

MS (ESI(-)) : 399。

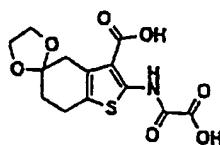
HPLC(254.4nm) : 2.67s, 100%。

実施例1記載と同様の方法により、以下の化合物を調製した。

【0313】

実施例40

【化69】

2-(オキサリル-アミノ)-5-(2'-スピロ[1',3']ジオキソラン)-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b]チエノフェン-3-カルボン酸：

融点：232-234°C

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>7</sub>S、1×H<sub>2</sub>Oに関する理論値；C、45.22%；H、4.38%；N、4.06%。

実測値；C、45.24%；H、4.39%；N、3.98%。

実施例27記載と同様の方法により以下の化合物を調製した。

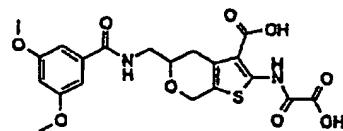
【0314】

( 145 )

特表2002-506072

実施例4.1

【化70】

5-((3,5-ジメトキシ-ベンゾイルアミノ)-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ [2,3-c] ピラン-3-カルボン酸

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.31 (s, 1H)、8.63 (t, J=5Hz, 1H)、7.02 (s, 2H) 6.62 (s, 1H)、4.80 (d, J=15Hz, 1H)、4.64 (d, J=15Hz, 1H)、3.79 (m, 1H)、3.77 (s, 6H)、3.47-3.45 (m, 2H)、2.94 (d, J=17Hz, 1H)、2.53 (dd, J=17Hz, 11Hz, 1H)。

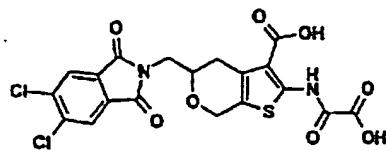
LM/MS [M-H]<sup>-</sup> = : 463.4.

HPLC(254.4nm) : 3.161s, 93%.

【0315】

実施例4.2

【化71】

5-((5,6-ジクロロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ [2,3-c] ピラン-3-カルボン

酸

【0316】

2-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-4-体 (625mg、4.81mmol) を含むピリジン (778μl、9.62mmol) 及びクロロフォルム (6.0ml) 混合液に、0℃、窒素下にゆっくりと4-ニトロベンゼンスルfonyルクロライド (1.60g、7.22mmol) を加えた。混合液を室温まで暖め、3時間攪拌した。クロロフォルム (30ml) を加え、溶液を2.0Nの塩酸 (3×10ml)、5%NaHCO<sub>3</sub> (3×10ml) 及び水 (3×10ml) で洗浄した。有機相を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、溶媒を真空下に蒸発した。固体の残査をジクロロメタン：ヘキサン：酢酸エチル (1:1:0から8:0:2) の勾配を溶出液に用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにかけて精製した。

### 【0317】

精製分画を集め、揮発成分を真空下に蒸発させ、固体として0.98g (65%) の4-ニトロ-ベンゼンスルfony酸-4-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチルエステルを得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.37 (d, 2H, J=7.8Hz)、2.57 (m, 1H)、3.63 (m, 1H)、3.89 (m, 1H)、4.20-4.26 (m, 3H) 8.14 (dd, 2H, J=0.6Hz, J=9Hz)、8.42 (dd, 2H, J=0.6Hz, J=9Hz)。

MS m/z, J : 315.3 (M<sup>+</sup>)

### 【0318】

4-ニトロ-ベンゼンスルfony酸4-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチルエステル (0.5g、1.59mmol)、エチレングリコール (986mg、15.9mmol) 及びp-トルエンスルfony酸 (61mg、0.32mmol) をベンゼン (20ml) 中で20時間還流した。溶媒を真空下に除去し、固体を得た。固体をジクロロメタン (30ml) に溶解し、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2×5ml) 及び水 (2×5ml) で洗浄した。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、溶媒を真空下に蒸発し、固体として582mg (100%) の4-ニトロ-ベンゼンスルfony酸1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デク-7-イルメチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53-1.73 (m, 4H)、3.54 (m, 1H)、3.8 (m, 2H)、3.96 (m, 4H)、4.15 (m, 2H) 8.12 (dd, 2H, J=1.5Hz, J=9.0Hz)、8.40 (dd, 4H, J=1.5Hz, J=9.0Hz)。

MS m/z, J : 359.3。

### 【0319】

3,4-ジクロロタルイミド (90.2mg、0.42mmol) をN,N-ジメチルフォルムアミド (2.0ml) に室温にて溶解した。水酸化ナトリウム (17mg、0.42mmol) を窒素下に加えた。4-ニトロ-ベンゼンスルfonyl酸1,4,8-トリオキサ-スピロ[4,5]デク-7-イルメチルエステル (100mg、0.28mmol) を加え、混合液を3時間140°Cまで加熱した。室温まで冷却した後、反応混合液を凍水 (5ml) に加え、そして混合液を酢酸エチル (3×15ml) で抽出した。まとめた酢酸エチル抽出物を1.0N塩酸 (2×5ml) 、水 (2×5ml) 、飽和重炭酸ナトリウム (2×5ml) 及び水 (2×5ml) で洗浄した。乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後濾過し、真空下に溶媒を除去し、固体として97mg (94%) の5,6-ジクロロ-2-(1,4,8-トリオキサ-スピロ[4,5]デク-7-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオンを得た。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60 (m, 2H) 、 1.78 (m, 2H) 、 3.54 (m, 1H) 、 3.64 (m, 1H) 、 3.88 (m, 2H) 、 3.95 (m, 4H) 、 7.95 (d, 2H,  $J=3\text{Hz}$ ) 。

MS m/z、: 373.7 (M $^+$ ) 。

### 【0320】

5,6-ジクロロ-2-(1,4,8-トリオキサ-スピロ[4,5]デク-7-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン (87mg、0.23mmol) をテトラヒドロフラン (2.5ml) に溶解した。1.0Nの塩酸 (1.0ml) を溶液に加え、混合液を75°Cで20時間加熱した。不均一な混合液を真空下に蒸発、乾燥して得た固体をジクロロメタン (10ml) に溶解、水 (3×2ml) で洗浄した。有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 、濾過し真空下に溶媒を除去し、固体として62.1mg (81%) の5,6-ジクロロ-2-(4-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオンを得た。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.31-2.41 (m, 2H) 、 2.48 (t, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ) 、 2.62 (m, 1H) 、 3.60 (m, 1H) 、 3.72 (m, 1H) 、 3.99 (m, 2H) 、 4.29 (m, 1H) 、 7.96 (d, 2H,  $J=2.7\text{Hz}$ ) 。

MS m/z、: 331.1 (M $^+$ ) 。

### 【0321】

5,6-ジクロロ-2-(4-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン (60mg、0.18mmol) をt-ブチルシアノ酢酸 (33.5mg、0.24mmol) 、元素イオウ (6.44mg、0.20mmol) 及びモルフォリン (32.4μl、0.37mmol)

と共にエタノール中で20時間、50℃にて攪拌した。揮発成分を真空下に蒸発し、得られた固形物をジクロロメタン(30ml)に溶解し、水(2×10ml)で洗浄した。有機相を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し真空下に溶媒を蒸発した。残査(111mg)をヘキサン及び酢酸エチル混合液(1:1)を溶出液とする調製用TLC(Kieselge60F254、1mm)により精製した。

### 【0322】

溶媒を真空下に蒸発し、固体として精製化合物、28mg(32%)の2-アミノ-5-(5,6-ジクロロ-1,3-ピオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。  
<sup>1</sup>HNMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54(s、9H)、2.90(m、1H)、3.35(m、2H)、2.60(m、2H)、2.90(m、1H) 4.62(m、1H)、7.95(d、2H, J=1.8Hz)。  
MS m/z、: 483.3(M+)、427(M-57)。

### 【0323】

2-アミノ-5-(5,6-ジクロロ-1,3-ピクロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル(27.5mg、0.057mmol)、イミダゾール-1-イル-オキソ-酢酸t-ブチルエステル(55.8mg、0.29mmol)及びトリエチルアミン(16μl、0.114mmol)を含むテトラヒドロフラン(2ml)の混合液を室温で20時間攪拌した。揮発成分を真空下に蒸発し、得られたシロップをジクロロメタン(15ml)に洗浄、水(3×3ml)で洗浄した。有機相を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し真空下に溶媒を蒸発した。

### 【0324】

残査(35.7mg)を溶出液としてヘキサン及び酢酸エチル(8:2)の混合液を用いる調製用TLC(Kieselgel60F254、0.5mm)にて精製した。分離後、8.5mg(2%4%)の2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ)-5-(5,6-ジクロロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58(s、18H)、2.68(m、1H)、2.97-3.02(m、1H)、3.82(m、1H)、4.63-4.68(m、1H)、4.77-4.82(m、1H)、7.97(d、2H=2.1Hz)。

( 149 )

特表2002-506072

MS m/z 611.4 (M+)

## 【0325】

2-(*t*-ブトキシオキサリル-アミノ)-5-(5,6-ジクロロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸*t*-ブチルエステル (3.5mg、 $5.7 \times 10^{-3}$ mmol) を20%のトリフルオロ酢酸を含むジクロロメタン液 (1.0ml) に溶解し、室温にて2時間攪拌した。揮発成分を真空中に蒸発し、固体として表題化合物2.7mg (95%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.66 (m, 1H)、3.10 (m, 1H)、3.80 (m, 1H)、3.98 (m, 2H)、4.66 (m, 1H)、4.74 (m, 1H)。

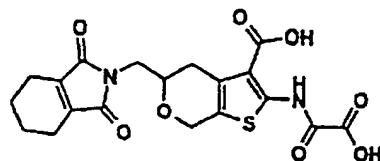
MS m/z 498.3 (M-)

## 【0326】

以下の化合物を実施例4-2記載と同様の方法にて調製した。

実施例4-3

## 【化72】



5-(1,3-ジオキソ-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸  
油として2-(1,4,8-トリオキサスピロ[4,5]デク-7-イルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-イソインドール-1,3-ジオン73.1mg

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42-1.58 (m, 2H)、2.24 (m, 2H)、2.62 (m, 2H)、3.10 (m, 2H)、3.50 (m, 2H)、3.71 (m, 3H)、3.94 (m, 6H)、5.9 (m, 2H)。

## 【0327】

固体として2-(4-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-4,5,6,7-

( 150 )

特表2002-506072

トラヒドロ-イソインドール1,3-ジオン50mg (92%)

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (m, 2H) , 1.64 (m, 2H) , 2.22 (m, 1H) , 2.34 (m, 2H) , 2.61 (m, 3H) , 3.13 (m, 2H) , 3.79 (m, 1H) , 3.95 (m, 1H) , 4.28 (m, 1H) , 5.92 (m, 2H) 。

### 【0328】

調製用TLC (Kieselgel 60F254, 1mm, ヘキサン : 酢酸エチル, 1:1) による精製後に固体として2-アミノ-5-(1,3-ジオキソ-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た (36mg, 47%) 。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (s, 9H) , 2.22 (m, 2H) , 2.62 (m, 2H) , 2.83 (m, 1H) , 3.11 (m, 2H) , 3.56 (m, 1H) , 3.83 (m, 2H) , 4.50 (m, 2H) , 5.89 (m, 2H) 。

MS m/z 419.5 (M+) , 363.4 (M-57) 。

### 【0329】

2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ)-5-(1,3-ジオキソ-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルは調製用TLC (Kieselgel 60F254, 0.5mm, ヘキサン : 酢酸エチル, 8:2) により精製し得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (s, 18H) , 2.22 (m, 2H) , 2.92 (m, 3H) , 3.14 (m, 2H) , 3.90 (m, 2H) , 4.11 (m, 1H) , 4.63 (m, 1H) , 4.78 (m, 1H) , 5.91 (m, 2H) 。

MS m/z 545.4 (M-) , 489.4 (M+57) 。

表題化合物を個体 (17.2mg、定量収量) として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.28 (m, 2H) , 2.55 (m, 2H) , 2.97 (m, 2H) , 3.31 (m, 2H) , 3.56-3.93 (m, 3H) , 4.70 (m, 2H) , 5.91 (m, 2H) 。

MS m/z 533.3 (M-) 。

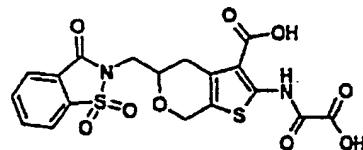
### 【0330】

#### 実施例4-4

#### 【化73】

( 151 )

特表2002-506072



2-（オキサリル-アミノ）-5-（1,1,3-トリオキソ-1,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-2-イルメチル）-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.09-7.8 (m, 4H) , 4.85-4.67 (m, 3H) , 4.21-4.12 (m, 1H) , 4.02-3.94 (m, 1H) , 3.11-3.06 (m, 1H) , 2.90-2.80 (m, 1H) 。

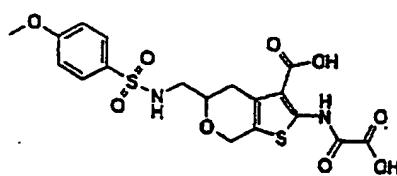
MS (ESI(-)) : 465.

HPLC (254.4nm) : 2.31, s, 99%.

【0331】

実施例4.5

【化74】



5-[(4-メトキシ-ベンゼンスルフォニルアミノ)-メチル]-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸

2-アミノ-5-アミノメチル-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸-t-ブチルエステル (101mg, 0.35mmol) を含むジクロロメタン (1ml) にビリジン (32μl, 0.39mmol) 及び4-メトキシベンゼンスルfonyルクロライド (82mg, 0.39mmol) を加えた。反応混合液は室温で48時間攪拌した。

【0332】

反応混合液をジクロロメタン（2ml）で希釈し、調製TLC（1:1ヘキサン／酢酸エチル）にかけ、固体物として10mg（10%）の2-アミノ-5-((4-メトキシ-ベンゼンスルフォニルアミノ)-メチル)-4,7-ヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, J=9Hz, 2H) , 6.93 (d, J=9Hz, 2H) , 5.3 (bs, 2H) , 4.57 (s, 2H) , 3.84 (s, 3H) , 3.72 (m, 1H) , 3.10-3.06 (m, 1H) , 2.95-2.87 (m, 1H) 2.69-2.64 (m, 1H) , 2.41-2.32 (m, 1H) , 1.47 (s, 9H) 。

MS : APCI (-) : 453 [M-H] 。

### 【0333】

2-アミノ-5-((4-メトキシ-ベンゼンスルフォニルアミノ)-メチル)-4,7-ヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル（8mg、0.017mmol）を含むジクロロメタン（1ml）にトリエチルアミン（7.4μl、0.051mmol）を加え、イミダゾール-1-イル-オキソ-酢酸t-ブチルエステル（10mg、0.051mmol）を加え、室温で16時間攪拌した。揮発成分を真空下に除き、残査にジクロロメタン（2ml）を加えた。溶液を調製TLC（10%メタノール／90%ジクロロメタン）で精製し、固体として10mg（100%）の2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ)-5-((4-メトキシ-ベンゼンスルフォニルアミノ)-メチル)-4,7-ヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (d, J=9Hz, 2H) , 6.93 (d, J=9Hz, 2H) , 4.68 (m, 2H) , 3.85 (s, 3H) , 3.7 (m, 3H) , 3.29-3.22 (m, 1H) , 2.80-2.75 (m, 1H) 2.53-2.43 (m, 1H) , 1.56 (s, 18H) 。

MS : APCI (+) : 582.8 [M+H] , 527 (-tBu) 。

### 【0334】

2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ)-5-((4-メトキシ-ベンゼンスルフォニルアミノ)-メチル)-4,7-ヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル（10mg、0.017mmol）を25%トリフルオロ酢酸を含むジクロロメタン液（2ml）に加えた。反応混合液を室温で2時間攪拌し、その時点で溶媒を真空下に除去した。ジエチルエーテルを加え残査を沈殿し、ジエチルエーテルで2回洗浄

し、乾燥、固体として2mg (25%) の表題化合物を得た。

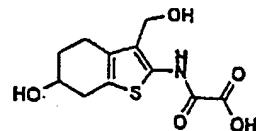
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.78 (d, J=9Hz, 2H) , 7.02 (d, J=9Hz, 2H) , 4.76  
-4.63 (m, 2H) 3.84 (s, 3H) , 3.75 (m, 1H) , 3.50-3.47 (m, 2H) , 2.89-2.8  
3 (m, 1H) , 2.52-2.42 (m, 1H) 。

MS : APCI (+) : 471 [M+H] ;

### 【0335】

#### 実施例46

##### 【化75】



#### N-(6-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) -オキサラム酸

2- (エトキシオキサリル-アミノ) -6- (2'-スピロ[1', 3']ジオキソラン) -6,  
7-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸-1-ブチルエステル (20g, 0.,  
05mol) を水 (1ml) を含むトリフルオロ酢酸及びジクロロメタン混合液 (1:4)  
(200ml) に0℃で溶解した。反応混合液を0℃で1時間攪拌し、更に20時間  
室温で攪拌した。揮発成分を真空下に蒸発し、固体として15.08g (100%) の2- (エトキ  
シオキサリル-アミノ) -6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-  
3-カルボン酸を得た。

##### 【0336】

エタノール (50ml) 及びジクロロメタン (50ml) の混合液に2- (エトキシオキ  
サリル-アミノ) -6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-カル  
ボン酸 (2.0g, 6.43mmol) を加え、更に硼水素化ナトリウム (124mg、ペレット  
) を加えた。得られた混合液を室温で1時間攪拌し、硼水素化ナトリウムのペレ

( 154 )

特表2002-506072

ットを追加し加えた。4時間攪拌した後、水(100ml)及び蟻酸(100ml)の混合液を0℃に添加し、急冷した。水相を酢酸エチル(2×100ml)で抽出し、まとめた有機相をブライン(100ml)で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、濾過、真空下に蒸発して小固体として860mg(43%)の表題化合物を得た。

## 【0337】

18時間放置した後、水相を濾過、濾過ケーキを水(2×15ml)、ジエチルエーテル(2×15ml)で洗浄、真空下に乾燥して、更に710mg(48%)の表題化合物を固体として得た。

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>、0.5×H<sub>2</sub>Oに関する理論値；C、47.14%；H、5.03%；N、5.00%。

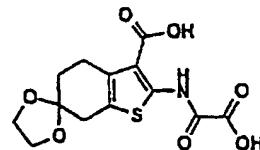
実測値；C、47.19%；H、5.00%；N、4.94%。

## 【0338】

以下の化合物を、実施例1記載同様の方法にて調製した。

実施例47

## 【化76】



2-(オキサリル-アミノ)-6-(2'-スピロ[1',3']ジオキソラン)-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸；

融点；>250℃。

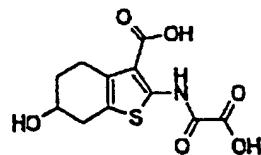
C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>7</sub>Sに関する理論値；C、47.70%；H、4.00%；N、4.28%。

実測値；C、47.93%；H、4.09%；N、4.27%。

## 【0339】

実施例48

## 【化77】



6-ヒドロキシ-2-(オキサリル-アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸：

2-(エトキシオキサリル-アミノ)-6-(2'-スピロ[1'、3']ジオキソラン)-6,7-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸t-ブチルエステル(8.7g、22.7mmol)を氷槽中に冷却された25%トリフルオロ酢酸を含むジクロロメタン液(100ml)混合液中に溶解し、水(0.5ml)を加えた。反応混合液0℃で2時間攪拌し、更に48時間室温で攪拌した。揮発成分を真空下に蒸発し、固体残査をエタノールに溶解し、真空下に乾燥(2回)した、固体残査をジエチルエーテル(80ml)で洗浄、50℃にて乾燥し固体として6.68g(88%)の2-(エトキシオキサリル-アミノ)-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

【0340】

ジクロロメタン(40ml)及びエタノール(40ml)の混合液中の2-(エトキシオキサリル-アミノ)-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸エチルエステル(2.0g、5.89mmol)に硼水素化ナトリウム(64mg、1.77mmol)を加えた。反応混合液を室温で64時間攪拌し、追加の硼水素化ナトリウム(22.3mg、0.59mmol)を追加し加え、更に18時間攪拌を続けた。更に6時間攪拌する間に、硼水素化ナトリウムを2分量(23mg及び15mg)加えた。反応混合液に氷冷した飽和塩化アンモニウム(50ml)を加え、得られた混合液を酢酸エチル(3×50ml)で抽出した。まとめた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、濾過、真空下に蒸発した。残査を2回酢酸エチル(100ml)で溶解し、真空下に蒸発した。

【0341】

固体残査をジエチルエーテル(80ml)で洗浄、50℃、真空下に乾燥し、固体と

( 156 )

特表2002-506072

して1.46g (75%) の2- (エトキシオキサリル-アミノ) -6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。この物質1.35gを酢酸エチル及びヘプタン (1:1) を溶出液とするカラムクロマトグラフィーにかけた (シリカゲル) 。精製分核を集め、真空下に溶媒を蒸発し、固体として0.9gの精製2- (エトキシオキサリル-アミノ) -6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (m, 2H) , 1.86 (m, 2H) , 2.02 (m, 1H) , 2.71 (dd, 1H) , 2.85 (m, 1H) , 3.00 (m, 2H) , 4.19 (bs, 1H) , 4.40 (d1, 4H) , 12.45 (bs, 1H, NHCO) 。

#### 【0342】

上記ジーエチルエステル (0.3g, 0.88mmol) の水溶液 (10ml) に1Nの水酸化ナトリウム (3.1ml, 3.08mmol) を加えた。得られた反応混合液を室温で16時間攪拌した。濃塩酸を加え水相をpH=1に酸性化し、反応混合液を真空下に元の容積の1/2まで蒸発した。沈殿を濾過して除き、少量のジエチルエーテルで洗浄、真空下、50℃で16時間乾燥し、固体として表題の化合物130mg (52%) を得た。

融点：無定型

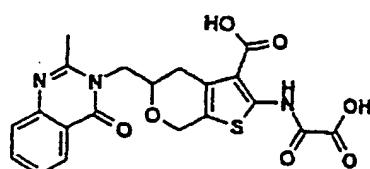
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63 (m, 1H) , 1.86 (m, 1H) , 2.5 (m, 1H, 一部DM SOにより不鮮明) , 2.71 (m, 1H) , 2.86 (m, 2H) , 3.91 (m, 1H) , 4.87 (bs, 1H) , 12.35 (bs, 1H, NHCO) 。

#### 【0343】

以下の化合物を実施例27記載と同様の方法にて調製した。

#### 実施例49

#### 【化78】



5-(2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イルメチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸：

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.32 (s, 1H)、8.10 (d, J=8Hz, 1H)、7.80 (t, K=7Hz, 1H)、7.59 (d, J=8Hz, 1H)、7.49 (t, J=7Hz, 1H)、4.78 (d, J=15Hz, 1H)、4.53 (d, J=15Hz, 1H)、4.39 (d, J=15Hz, 1H)、4.21 (dd, J=15Hz, 9Hz, 1H)、4.00-3.94 (m, 1H)、3.05 (d, J=17Hz, 1H)、2.74-2.65 (m, 1H)、一部隣接シグナルにより不鮮明)、2.68 (s, 3H)。

<sup>13</sup>C NMR (100.6MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.7, 162.8, 161.6, 157.6, 156.1, 148.3, 146.9, 136.0, 130.5, 127.9, 127.8, 126.5, 121.4, 115.0, 74.4, 65.9, 49.8, 31.4, 25.0。

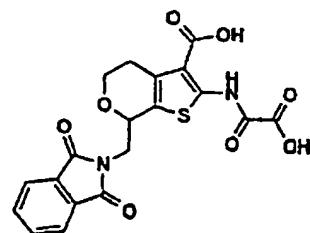
[M-H] - : 442.1

HPLC (254.4nm) : 2.631s, 81%.

【0344】

実施例50

【化79】



フタルイミドアセトアルデヒドジエチルアセタール (100g, 0.38mmol) 及び1Nの塩酸 (600ml) を混合、還流温度にて5分間あるいは均一な液を得るまで攪拌した。反応混合液を冷却、沈殿を濾過して除き、真空下50℃で16時間乾燥し、固体として63.3g (88%) のフタルイミド-アセトアルデヒドを得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.58 (s, 2H)、7.76-7.78 (m, 2H)、7.90-7.98 (m, 2H)、9.67 (s, 1H)。

## 【0345】

窒素下、15時間攪拌したフタルイミドアセトアルデヒド (64g、0.34mol) と t-1-メトキシ-3-(トリメチルシリルオキシ)-1,3-ブタジエン (81.5g、0.38mol) を含むベンゼンの混合液 (600ml) に、45% 塩化亜鉛ジエチルエーテル錯体を含むジクロロメタン (55.5ml、0.17mol) を0℃にて加えた。反応液を一晩室温まで暖めた。反応混合液に水 (500ml) を加え、得られた混合液を酢酸エチル (200ml) で抽出した。有機抽出物を1.0Nの塩酸 (2×200ml)、ブライン (200ml) で連続して洗浄した。

## 【0346】

有機相を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、溶媒を真空下に蒸発して、ゆっくりと結晶化する油 (98g)を得た。固体に酢酸エチルとジエチルエーテル (400ml、1:1) の混合液を加え、生じた沈殿を濾過して除き、少量のジエチルエーテルで洗浄、50℃にて1時間乾燥し、固体として59.8g (69%) の2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオンを得た。濾液を真空下に蒸発し、残査を酢酸エチル及びヘプタン (1:2) を溶出液とするシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (1L) にかけ精製した。

## 【0347】

精製分画を集め、溶媒を真空下に蒸発し、ほぼ乾燥させ、固体を濾過して除き、真空下に50℃にて16時間乾燥し固体として15g (17%) の2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオンを得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.61 (d, 2H)、3.85 (dd, 1H)、4.185 (m, 1H)、5.43 (d, 1H)、7.28 (d, 1H)、7.69-7.77 (m, 2H)、7.84-7.88 (m, 2H)。

## 【0348】

2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン (13g、0.051mol) を酢酸エチル (250ml) に溶解し、パーコトル (Parr) 内に入れた。10%Pd/C (1.5g) を注意しながら加え、混合液の30psi水素圧下、6.5時間振盪した (パーコ装置)。濾過の後、酢酸エチルを真空下に蒸発し、次の工程に適した純度を持つ11.5gの2-(4-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオンを得た。分析的に純粋な化合物は、少量 (250mg)

) のサンプルをヘキサン／酢酸エチルの混合液を勾配（100/0から50/50）とするシリカゲルのカラムクロマトグラフィーを利用し、得ることができる。精製分画を集め、真空下に溶媒を蒸発し、固体として142mg (55%) の2- (4-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル) -イソインドール-1,3-ジオンを得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30-2.68 (m, 4H) , 3.62 (m, 1H) , 3.74 (m, 1H) , 4.00 (m, 2H) , 7.75 (m, 2H) , 7.88 (m, 2H) 。

#### 【0349】

2- (4-オキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル) -イソインドール-1,3-ジオン (18.7g, 0.072mol) 、t-ブチルシアノ酢酸 (11.2g, 0.079mol) 及び元素イオウ (2.5g, 0.079mol) を含むエタノール混合液に、モルフォリン (20ml) を加え、得られた混合液を50℃にて3時間攪拌した。冷却した反応混合液を濾過し、揮発成分を真空下に蒸発させた。残査に水 (200ml) 及びジエチルエーテル100mlを加えた。沈殿を濾過により除き、真空下、50℃にて乾燥させ、固体として9.1g (30%) の2-アミノ-5- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -4,7-ジヒドロ-5H-チエノ [2,3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

#### 【0350】

濾液を酢酸エチル (2×150ml) で抽出し、ブライン (100ml) で洗浄、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 、濾過し、真空で溶媒を蒸発した。残査 (20g) は、ヘキサン及び酢酸エチルの混合液 (1:2) を溶出液とするシリカゲル (1L) のカラムクロマトグラフィーにより精製した。精製分画を集め、溶媒を真空下に蒸発した。残査をジエチルエーテルで洗浄し、固体を濾過して除き、真空下50℃にて乾燥して、固体として2.2g (7%) の2-アミノ-5- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -4,7-ジヒドロ-5H-チエノ [2,3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

#### 【0351】

濾液を真空下に蒸発し、ほぼ純粋な10.2g (34%) の2-アミノ-7- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -4,7-ジヒドロ-5H-チエノ [2,3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを油として得た。

(160)

特表2002-506072

2-アミノ-5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4

,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H) , 2.54-2.63 (m, 1H) , 2.84-2.90 (m, 1H) , 3.79 (m, 1H) , 3.96-4.04 (m, 2H) , 4.46-4.62 (m, 2H) , 5.91 (bs, 2H, NH2) , 7.70 (m, 2H) , 7.84 (m, 2H) .

#### 【0352】

2-アミノ-7-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4

,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H) , 2.71-2.90 (m, 2H) , 3.67-3.77 (m, 2H) , 4.02-4.15 (m, 2H) , 4.90 (m, 1H) , 6.04 (bs, 2H, NH2) , 7.70 (m, 2H) , 7.84 (m, 2H) .

#### 【0353】

2-アミノ-7-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4

,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル (10.2g, 0.25mol) , イミダゾール-1-イル-オキソ-酢酸t-ブチルエステル (7.2g, 0.037mol) を含む無水テトラヒドロフラン (150ml) を室温にて4時間攪拌した。追加のイミダゾール-1-イル-オキソ-酢酸t-ブチルエステル (2.0g, 0.01mol) を加え、得られた混合液を室温で16時間攪拌した。沈殿を濾過により除き、少量のジエチルエーテルで洗浄、真空下に乾燥し固体として3.5g (26%) の2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ)-7-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエス

テルを得た。

#### 【0354】

濾液を真空下に蒸発し、残査に水 (100ml) 及び酢酸エチル (100ml) を加えた。沈殿を濾過して除き、真空下50℃にて乾燥し、更に0.8g (6%) の2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ)-7-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエス

テルを固体として得た。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (s, 9H) , 1.62 (s, 9H) , 2.79-2.97 (m, 2H) , 3.73 (m, 1H) , 3.83-3.88 (dd, 1H) , 4.07-4.16 (m,

( 161 )

特表2002-506072

、2H)、5.09 (m, 1H)、7.71 (m, 2H)、7.85 (m, 2H)、12.55 (bs, 1H, NHCO)。

## 【0355】

上記2-(t-ブトキシオキサリル-アミノ)-7-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル (0.8g, 1.47mmol) を25%トリフルオロ酢酸を含むジクロロメタン溶液 (30ml) に加えた。反応混合液を室温にて6時間攪拌し、その時点で溶媒を真空中に除いた。ジエチルエーテルを加え残渣を沈殿させ、濾過して除き、真空中、50°Cで乾燥し、固体として0.5g (79%) の表題化合物を得た。

融点 : &gt;250°C

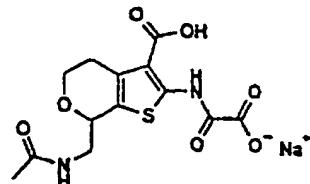
 $C_{19}H_{14}N_2O_8S$ 、 $0.5 \times H_2O$ に関する理論値 ; C, 51.94%; H, 3.44%; N, 6.38%。

実測値 ; C, 52.02%; H, 3.37%; N, 6.48%。

## 【0356】

実施例51

## 【化80】



7-(アセチルアミノ-メチル)-2-(オキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸・1ナトリウム塩：

2-アミノ-7-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル (6.0g, 0.014mol) を含むエタノール (100ml) 混合液にヒドラジン水化物 (1.4ml, 0.028mol) を加えた。

## 【0357】

反応混合液を灌流により1時間加熱し、沈殿を濾過により除いた。濾液を真空

下に蒸発し、残査に水(100ml)を加え、得られた混合液をジエチルエーテル(2×100ml)で抽出した。まとめた有機抽出体をブライン(100ml)で洗浄、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空下に蒸発し油として2.9g(71%)の2-アミノ-7-アミノメチル-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55(s, 9H)、2.70-2.97(m, 4H)、3.69-3.78(m, 1H)、4.13(m, 1H)、4.50(m, 1H)、6.09(bs, 2H, チオフェン-NH<sub>2</sub>)。

#### 【0358】

上記2-アミノ-7-アミノメチル-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル(1.5g, 5.27mmol)及びトリエチルアミン(1.5ml)を含むジクロロメタンの氷冷液に、アセチルクロライド(0.46g, 5.80mmol)を滴下し加えた。反応混合液を室温になるまで放置し、更に0.5時間攪拌した。反応混合液を水(2×25ml)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、溶媒を真空下に蒸発した。残査を、まず酢酸エチルを用い、後に酢酸エチル及びエタノールの混合液(20:1)を溶出液とするシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにかけ精製した。

#### 【0359】

精製分画を集め、溶媒を真空下に蒸発して固体として0.3g(17%)の7-(アセチルアミノ-メチル)-2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56(s, 9H)、1.99(s, 3H)、2.77(m, 2H)、3.19(m, 1H)、3.67-3.79(m, 2H)、4.09-4.16(m, 1H)、4.63(m, 1H)、5.91(bs, 1H)、6.10(bs, 2H)。

#### 【0360】

上記7-(アセチルアミノ-メチル)-2-アミノ-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル(0.3g, 0.92mmol)を含む無水テトラヒドロフラン(40ml)の混合液にイミダゾール-1-イル-オキソ-酢酸t-ブチルエステル(0.22g, 1.10mmol)を含む無水テトラヒドロフラン(5ml)を滴下し、加えた。反応混合体を室温にて3時間攪拌した。揮発成分を真空下に蒸発し、残査を

酢酸エチル (100ml) に溶解し、水 (50ml) 及びブライン (50ml) で洗浄した。

有機相を乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 、濾過、真空下に蒸発させた。

### 【0361】

残査 (0.4g) をジイソプロピルエーテル (5ml) 及びジエチルエーテル (5ml) の混合液と共に攪拌した。沈殿を濾過して除き、濾液を真空下に蒸発し、油として0.25g (60%) の7- (アセチルアミノ-メチル) -2- (t-ブトキシオキサシル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (s, 9H) , 1.65 (s, 9H) , 2.02 (s, 3H) , 2.87 (m, 2H) , 3.29 (m, 1H) , 3.74 (m, 1H) , 3.89 (ddd, 1H) , 4.18 (m, 1H) , 4.78 (m, 1H) , 5.93 (bs, 1H,  $\text{NHCOCMe}$ ) , 12.5 (s, 1H,  $\text{NHCOCOOH}$ ) 。

### 【0362】

上記7- (アセチルアミノ-メチル) -2- (t-ブトキシオキサシル-アミノ) -4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル (0.2g, 0.44mmol) を25%のトリフルオロ酢酸を含むジクロロメタン液 (20ml) に加えた。反応混合液を室温で4時間攪拌し、その時点で真空下に溶媒を除いた。ジエチルエーテルを加え残査を沈殿させ、濾過して除き、真空下、50°Cで乾燥し、固体として0.11g (73%) の表題化合物を得た。

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_1\text{Na}$ 、 $0.5 \times \text{H}_2\text{O}$ に関する理論値 ; C, 41.83% ; H, 3.78% ; N, 7.50%。

実測値 ; C, 42.18% ; H, 4.08% ; N, 7.618%。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.87 (s, 3H) , 2.82 (bs, 2H) , 3.19 (m, 1H) , 3.51 (m, 1H) , 3.67 (m, 1H) , 4.07 (m, 1H) , 4.69 (m, 1H) , 8.14 (t, 1H ,  $\text{NHCOCMe}$ ) , 12.3 (s, 1H,  $\text{NHCOCOOH}$ ) 。

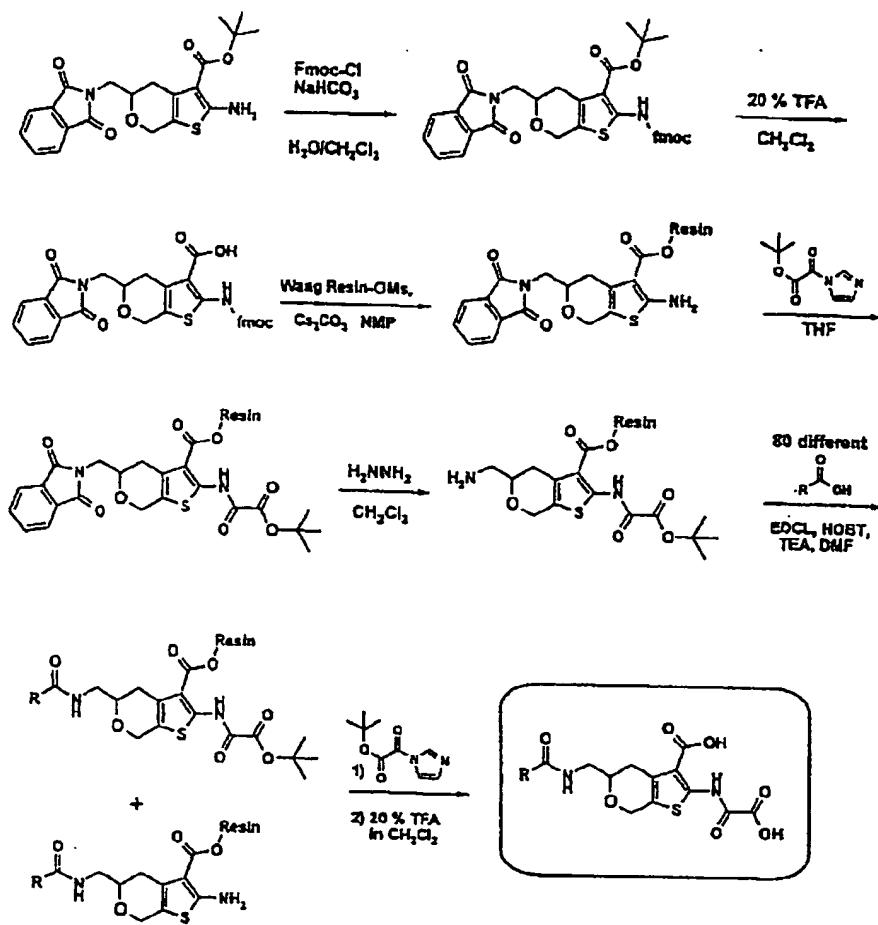
### 【0363】

#### 実施例52

##### 【化81】

( 164 )

特表2002-506072



## 【0364】

2-アミノ-5- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -4 ,7-ジヒドロ-5H-チエノ [2,3-c] ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステル (4.5g、0.011モル) を溶解したジクロロメタン (30ml) に重炭酸ナトリウム (1.0g、0.011mole) を溶解した水 (16ml) を加えた。反応混合液を0℃に冷却し、9-フルオレニルメチルクロロフォルメート (3.0g、0.012mole) を加えた。5分間攪拌した後、反応混合液を室温に暖め、16時間激しく攪拌した。有機層を分離し、ブライン (10ml) で洗浄した。水相をジクロロメタン (2×20ml) にて抽出し、合わせた有機相を乾燥 (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 、濾過し、真空下に蒸発してオレンジ色の固体を得、これをジクロロメタンを溶出液とするフラッシュクロマトグラフィーにより

精製した。

### 【0365】

精製分画を集め、真空下に蒸発し、固体として5.6gの5- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -2- (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ) -4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸t-ブチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.60 (bs, 1H) , 7.87-7.84 (m, 2H) , 7.75 (d, J=8Hz, 2H) , 7.73-7.70 (m, 2H) , 7.60 (d, J=8Hz, 2H) , 7.39 (t, J=8Hz, 2H) , 7.30 (t, J=8Hz, 2H) , 4.74 (d, J=14Hz, 1H) , 4.62 (d, J=14Hz, 1H) , 4.48 (d, J=7Hz, 2H) , 4.27 (r, J=7Hz, 1H) , 4.05-4.00 (m, 2H) , 3.86-3.80 (m, 1H) , 2.92 (d, J=17Hz, 1H) , 2.64 (dd, J=17.9Hz, 1H) , 1.52 (s, 9H) 。

LC/MS [M+H]<sup>+</sup> : 637.49

### 【0366】

上記F-モック保護されたチエノ[2,3-c]ピラン (5.5g, 8.6mmole) を0℃に20%トリフルオロ酢酸を含むジクロロメタン液 (30ml) に加えた。反応液を4時間、室温で攪拌した。揮発成分を真空下に蒸発させ、残査をジエチルエーテルで沈殿させ、濾過して除き、乾燥し固体として4.2g (85%) の5- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -2- (9H-フルオレン-9-イルメチルオキシカルボニルアミノ) -4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.22 (br, s, 1H) , 7.88 (d, J=5H, 2H) , 7.88-7.82 (m, 4H) , 7.66 (d, J=5Hz, 2H) , 7.40 (t, J=5Hz, 2H) , 7.32 (t, J=5Hz, 2H) , 4.68-4.48 (m, 4H) , 4.34 (t, J=5Hz, 1H) , 3.90-3.81 (m, 2H) , 3.72-3.67 (m, 1H) , 2.87 (m, 1H) , 2.51 (m, 1H) 。

### 【0367】

ワン樹脂 (3.75g, 4.5mmol) にジクロロメタン (50ml) を加え、混合液を窒素下に0℃まで冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (25ml) を加えた後、更にメタンスルfonylクロライド (2.25ml, 29mmol) を加えた。反応液を0℃にて

0.5時間攪拌し、続いて室温で更に0.5時間攪拌した。樹脂を濾過して除き、ジクロロメタン（2×30ml）、N-メチルピロリドン（20ml）で洗浄し、再度ジクロロメタン（2×30ml）で洗浄した。ワン樹脂メタンスルフォニルエステルを真空下、2時間乾燥し、次の工程に直接使用した。

#### 【0368】

上記ワン樹脂メタンスルフォニルエステル及び5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシ-カルボニルアミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸（4.85g、8.4mmol）にN-メチルピロリドン（45ml）を加えた。炭酸セシウム（2.2g、6.7mmol）を加え、反応液を窒素下に16時間、続いて80℃で36時間攪拌した。混合液を室温まで冷却し、樹脂を濾過して除き、水、メタノール及びジクロロメタンで繰り返し洗浄し、真空下に2時間乾燥して5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシ-カルボニルアミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸ワン樹脂エステルを得た。

#### 【0369】

上記のワン樹脂エステル（4.85g）を20%ピペラシンを含むテトラヒドロフラン（20ml）溶液中に45分間攪拌した。次に樹脂を濾過して除き、テトラヒドロフラン（2×20ml）、メタノール（2×20ml）及びジクロロメタン（3×20ml）で洗浄、真空下に3時間乾燥し2-アミノ-5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸ワン樹脂エステルを得た。

#### 【0370】

上記のワン樹脂エステル（4.85g）をジクロロメタン（50ml）及びトリエチルアミン（3.0ml）の混合液に懸濁した。イミダゾール-1-イル-オキソ-酢酸-1-ブチルエステル（4.2g、0.021mol）を窒素下に加え、反応液を室温で16時間攪拌した。樹脂を濾過して除き、メタノール（30ml）続いてジクロロメタン（30ml）で洗浄し、そしてこの工程を3回繰り返した。樹脂を真空下に数時間乾燥し2-(1-ブトキシオキサシル-アミノ)-5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸ワン樹脂エ

ステルを得た。

#### 【0371】

上記ワン樹脂エステルの少量サンプルを20%トリフルオロ酢酸を含むジクロロメタン(3ml)で1時間処理した。樹脂を濾過して除き、濾液を真空下に濃縮した。残査を2回ジクロロメタンより蒸発させ、実施例26にて合成された化合物と一致する<sup>1</sup>H NMR及びMSを有する固体30mgを得た。ワン樹脂の負荷量は0.6mmol/gと決定された。

#### 【0372】

上記ワン樹脂エステル(3.0g, 1.8mmol)をジクロロメタン(25ml)中に懸濁した。ヒドラジン(0.14ml, 4.5mmol)を加え、反応液を窒素下、室温にて24時間攪拌した。樹脂を濾過して除き、メタノールとジクロロメタンを交互に変えながら複数回洗浄した。濾液を集め、濃縮し固体として260mgを得た。副産物分析より反応が未完成であると判定されたので、樹脂を再度ジクロロメタン(15ml)に懸濁し、ヒドラジンで更に16時間処理(50μl)した。樹脂は前回同様に濾過して除き、洗浄し濾液より更に30mgの副産物を得た。この時点で反応は完成したと判断され、樹脂を真空下に3時間乾燥して2.67gの5-アミノメチル-2-(*t*-ブトキシオキサリル-アミノ)-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-3-カルボン酸ワン樹脂エステルを得た。樹脂はアミンに関するニンヒドリン反応に陽性を示した。

#### 【0373】

上記ワン樹脂エステル(2.67g)をテトラヒドロフラン及びジクロロメタン(1:1, 90ml)の混合液に懸濁し、オントブロック(OnToBlock)(80ウェル、0.02mmol/ウェル)に分注した。ブロックをドレーンした。同時に80のカルボン酸を秤り取り個別のバイアルに入れた(0.044mmol/バイアル)。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.85g, 4.4mmol)、1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール水和物(0.6g, 4.4mmol)及びトリエチルアミン(1.1ml, 8.0mmol)をN,N-ジメチルフォルムアミド(100ml)中に準備した。

#### 【0374】

この溶液を各バイアルに加え(1ml/バイアル)、続いて各バイアルの内容物

をオントブロックのウエル内に移した（完全に溶解するためにバイアルにはしばしば超音波処理が加えられた）。次にブロックを2日間振盪した。その後ブロックをドレーンし、メタノール及びジクロロメタンを用い洗浄した。次にブロックを真空デシケーター内に2時間置き、その後イミダゾール-1-イル-オキソ-酢酸-  
-ブチルエステル（0.2Mのジクロロメタン溶液）1mlを各ウエルに加えた。ブロックを再度16時間振とうした。再度ブロックを上記の方法により洗浄した。

#### 【0375】

洗浄後、20%のトリフルオロ酢酸を含むジクロロメタン溶液1mlを各ウエルに加え、45分間静置した。ブロックをドレーンし、濾過液をマイクロタイタープレート何に集めた。ウエルを更に0.5mlの20%トリフルオロ酢酸を含むジクロロメタン溶液で処理し、再度濾液を集めた。揮発成分を真空中に蒸発させ、マイクロタイタープレート内に固体の形で80の化合物を得た。プレートをマススペクトロメトリーにより分析し、その内66ウエルに分子イオンとして期待通りの産物が認められた。パーセンテージは220nmに於けるHPLCのピーク面積を意味する。

X<sub>1</sub>は結合点である。

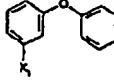
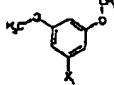
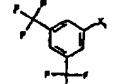
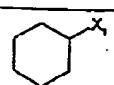
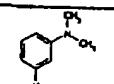
#### 【0376】

##### 【表2】

( 169 )

特表2002-506072

表2

R	式	Mw	LC/MS
	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	496,50	495 (M-H,21%)
	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	464,45	463 (M-H,30%)
	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	540,40	539 (M-H,16%)
	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	410,45	409 (M-H,33%)
	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	447,47	446 (M-H,39%)

【0377】

【表3】

( 170 )

特表2002-506072

表3

R	式	Mw	LC/MS
	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> S	461,45	460 (M-H,38%)
	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	408,43	407 (M-H,40%)
	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	434,43	433 (M-H,49%)
	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	447,47	446 (M-H,38%)
	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	496,50	495 (M-H,47%)
	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S	462,44	444 (M-H <sub>2</sub> O)
	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	368,37	367 (M-H,33%)
	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	460,47	459 (M-H,31%)
	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S	412,42	411 (M-H,30%)
	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	424,45	423 (M-H,16%)
	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	443,44	557 (M+TFA, 36%)
	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	443,44	442 (M-H,37%)

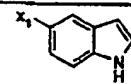
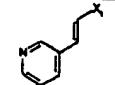
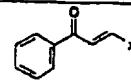
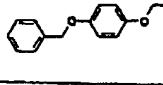
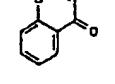
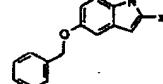
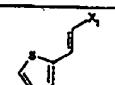
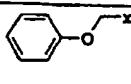
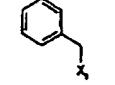
[0 3 7 8]

【表4】

( 171 )

特表2002-506072

表4

R	式	Mw	LC/MS
	C20H17N3O7S	443,44	425 (M-H <sub>2</sub> O,23%)
	C19H17N3O7S	431,43	430 (M-H,48%)
	C21H18N2O8S	458,45	414 (M-CO <sub>2</sub> ,24%)
	C26H24N2O9S	540,55	539 (M-H,17%)
	C21H16N2O9S	472,43	471 (M-H,35%)
	C27H23N3O8S	549,56	663 (M+TFA,36%)
	C18H16N2O7S2	436,47	437 (M+H,45%)
	C20H20N2O7S	432,46	431 (M-H,20%)
	C16H14N2O8S	394,36	393 (M-H,43%)
	C22H18N2O7S	454,46	453 (M-H,42%)
	C19H18N2O8S	434,43	433 (M-H,22%)
	C19H18N2O7S	418,43	417 (M-H,28%)

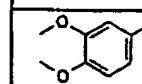
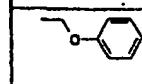
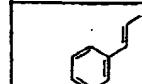
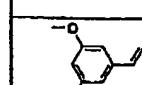
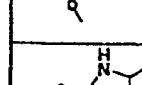
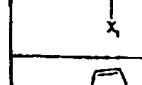
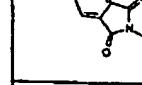
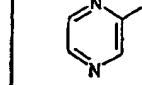
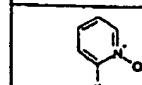
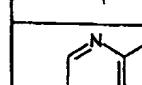
[0 3 7 9]

【表5】

( 172 )

特表2002-506072

表5

R	式	Mw	LC/MS
	C21H22N2O9S	478,48	477 (M-H,25%)
	C21H22N2O8S	462,48	461 (M-H,33%)
	C20H18N2O7S	430,44	429 (M-H,57%)
	C22H22N2O9S	490,49	446 (M-CO <sub>2</sub> ,42%)
	C16H17N3O8S	411,39	410 (M-H,14%)
	C16H14N2O8S	394,36	393 (M-H, 39%)
	C16H14N2O7S2	410,43	409 (M-H,51%)
	C21H17N3O9S	487,45	486 (M-H,17%)
	C16H14N4O7S	406,38	405 (M-H,17%)
	C17H15N3O8S	421,39	420 (M-H,18%)
	C17H15N3O7S	405,39	404 (M-H,43%)
	C17H15N3O7S	405,39	404 (M-H,41%)

【0380】

【表6】

( 173 )

特表2002-506072

表6

R	式	Mw	LC/MS
	C21H16F6N2O7S	554,43	553 (M-H,18%)
	C20H20N2O9S2	496,52	495 (M-H,51%)
	C20H16F2N2O7S	466,42	465 (M-H,43%)
	C16H16N2O8S	396,38	510 (M+TFA,21%)
	C22H19N3O9S	501,48	500 (M-H,23%)
	C18H22N2O8S	426,45	425 (M-H,24%)
	C21H23N3O7S	461,50	460 (M-H,23%)
	C19H16N2O9S	448,41	447 (M-H,42%)
	C22H23N3O8S	489,51	488 (M-H,33%)
	C20H18N2O9S	462,44	418 (M-CO <sub>2</sub> ,27%)
	C20H18N2O8S	446,44	445 (M-H,16%)
	C20H19N3O8S	461,45	460 (M-H,21%)

【0 3 8 1】

【表7】

( 174 )

特表2002-506072

表 7

R	式	Mw	LC/MS
	C16H18N2O8S	398,39	380 (M-H2O,25%)
	C18H16N2O8S	420,40	421 (M+H,39%)
	C15H17N3O8S	399,38	398 (M-H,19%)
	C19H18N2O7S2	450,49	449 (M-H,23%)
	C20H20N2O7S2	464,52	463 (M-H,31%)
	C21H17N3O8S	471,45	470 (M-H,32%)
	C22H19N3O8S	485,48	No hit
	C20H17N3O10S	491,44	No hit
	C22H21N3O8S	487,49	486 (M-H,17%)
	C18H21N3O8S	439,45	438 (M-H,30%)
	C25H21N5O9S	567,54	566 (M-H,32%)

【0382】

【表8】

( 175 )

特表2002-506072

表 8

R	式	Mw	LC/MS
	C23H22N2O10S	518,50	519 (M+H,15%)
	C21H20N4O7S	472,48	471 (M-H,41%)
	C23H21N3O9S	515,50	514 (M-H,45%)
	C16H19N3O8S	413,41	412 (M-H,26%)
	C18H23N3O8S2	473,53	472 (M-H,31%)
	C25H25N3O9S	543,56	542 (M-H,20%)
	C18H23N3O8S	441,46	440 (M-H,28%)
	C28H23N3O9S	577,57	576 (M-H,17%)
	C18H16N2O8S	420,40	419 (M-H,34%)
	C22H22N2O7S	458,49	457 (M-H,22%)
	C26H18N2O9S	534,51	No hit
	C23H20N2O8S	484,49	No hit

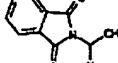
[0383]

【表9】

( 176 )

特表2002-506072

表 9

R	式	Mw	LC/MS
	C21H16N2O9S	472.43	471 (M-H,30%)
	C21H18N2O8S	458.45	457 (M-H,27%)
	C22H19N3O9S	501.48	500 (M-H,30%)

( 171 )

特表2002-506072

**【手続補正書】****【提出日】 平成12年10月24日（2000. 10. 24）****【手続補正2】****【補正対象書類名】 要約書****【補正対象項目名】 全文****【補正方法】 変更****【補正内容】****【要約】**

本発明は、新規な化合物、新規な組成物、その使用方法、およびその製造方法を提供するものであり、そしてこのような化合物は、PTP1B、CD45、SHP-1、SHP-2、PTP $\alpha$ 、LAR及びHePTPなどのような、タンパク質チロシンホスファターゼ（Protein Tyrosine Phosphatases）（PTPアーゼ）の薬理学的に有用なインヒビターである。本化合物は、I型糖尿病、II型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性、肥満、自己免疫を含む免疫機能障害、凝固系の機能障害を伴う疾患、喘息を含むアレルギー疾患、骨粗鬆症、癌及び乾癬を含む増殖性障害、成長ホルモンの合成または作用の低下または上昇を伴う疾患、成長ホルモンの放出を調節するか、またはこれに応答する、ホルモンまたはサイトカインの合成の低下または上昇を伴う疾患、アルツハイマー病および精神分裂病を含む脳の疾患、および感染症の治療に有用である。

( 178 )

特表2002-506072

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 99/00121

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC6: C07D 513/04, C07D 333/62, C07D 497/04, C07D 209/18, A61K 31/38, A61K 31/395 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>  Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  IPC6: C07D  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  SE, DK, FI, NO classes as above  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 2509457 A (THE UPJOHN CO.), 18 Sept 1975 (18.09.75)  --	1
X	DE 3328438 A1 (BASF AG), 16 February 1984 (16.02.84)  --	1
X	DE 3112164 A1 (BASF AG), 14 October 1982 (14.10.82)  --	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" other documents but published on or after the international filing date</p> <p>"C" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (if specified)</p> <p>"D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"K" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered valid or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"V" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"W" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
28 June 1999	07-07-1999	
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer  Göran Karlsson/EI Telephone No. +46 8 782 25 00	

( 179 )

特表2002-506072

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/OK 99/00121

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, Volume 116, No 9, 2 March 1992 (02.03.92), (Columbus, Ohio, USA). Salituro, Francesco G. et al, "Design, synthesis and molecular modeling of 3-acylamino-2-carboxyindole NMDA receptor glycine-site antagonists", page 800, THE ABSTRACT No 83486a, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1991, 1 (9), 455-460	1
X	-- US 4920043 A (MINORU OHASHI ET AL), 24 April 1990 (24.04.90)	1
X	-- WO 9116325 A1 (NOVO NORDISK A/S), 31 October 1991 (31.10.91)	1
X	-- EP 0348872 A1 (A/S FERROSAN), 3 January 1990 (03.01.90)	1
X	-- US 5189054 A (FRANCESCO G. SALITURO ET AL), 23 February 1993 (23.02.93) -----	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

( 180 )

特表2002-506072

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/DK99/00121

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:

1.  Claims Nos: 99-100, 102-104  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**A method for treatment of the human or animal body by therapy,  
see rule 39.1.**
2.  Claims Nos: 1-98, 101, 105-109  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**see next page**

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remarks on Patent

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

( 181 )

特表2002-506072

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/DK99/00121

The present claims are drafted in such a complex and broad way that no meaningful search is possible to perform, cf. Article 6. The multitude of variables and their permutations and combinations result in a claimed subject matter that is so broad in scope that it is rendered virtually incomprehensible.

A preliminary search of a part of claim 1 has shown that a great number of known compounds are included in this claim. Many of these compounds have the effects given in claims 98 and 102.

The claimed subject matter lacks a significant structural element qualifying as a special technical feature that clearly defines a contribution over the prior art. Due to the lack of such a feature and the complexity of the claims, the present claims state a great number of separate inventions. No invitation to pay additional fees has been made as this would have meant a unreasonable number of fees.

( 182 )

特表2002-506072

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

01/06/99

International application No.  
PCT/DK 99/00121

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0348872 A1	03/01/90	SE 0348872 T3 AT 95181 T 15/10/93 AU 619863 B 06/02/92 AU 3707789 A 04/01/90 CA 1326670 A 01/02/94 DE 68909513 D,T 20/01/94 DK 160941 B,C 06/05/91 DK 356788 A 21/03/90 ES 2059636 T 16/11/94 FI 91259 B,C 28/02/94 FI 93838 B,C 28/02/95 FI 93839 B,C 28/02/95 FI 93840 B,C 28/02/95 FI 93841 B,C 28/02/95 FI 893170 A 29/12/89 FI 931891 A 27/04/93 FI 931892 A 27/04/93 FI 931893 A 27/04/93 FI 931894 A 27/04/93 IE 64289 B 26/07/95 IL 90733 A 27/02/94 JP 2048578 A 19/02/90 PT 91010 A,B 29/12/89 US 4977155 A 11/12/90 US 5057516 A 15/10/91 US 5075306 A 24/12/91 US 5079250 A 07/01/92 US 5109001 A 28/04/92	
US 5189054 A	23/02/93	AT 162519 T 15/02/98 AU 641052 B 09/09/93 AU 8676091 A 07/05/92 CA 2054339 A 03/05/92 DE 69128764 D,T 04/06/98 DK 483881 T 16/03/98 EP 0483881 A,B 06/05/92 SE 0483881 T3 ES 2113359 T 01/05/98 FI 102676 B 00/00/00 FI 915146 A 03/05/92 GR 3026349 T 30/06/98 HU 214597 B 28/04/98 IL 99908 A 31/10/95 JP 7033737 A 03/02/95 NO 177139 B,C 18/04/95 NZ 240380 A 26/05/94 PT 99400 A 30/09/92 US 5491153 A 13/02/96 US 5675018 A 07/10/97 US 5703107 A 30/12/97	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

( 183 )

特表2002-506072

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

01/06/99

International application No.  
PCT/DK 99/00121

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 2509457 A	18/09/75	BE 826709 A		15/09/75
		FR 2263763 A,B		10/10/75
		GB 1459065 A		22/12/76
		NL 7503055 A		17/09/75
		US 3953468 A		27/04/76
DE 3328438 A1	16/02/84	NONE		
DE 3112164 A1	14/10/82	NONE		
US 4920043 A	24/04/90	JP 1238660 A		22/09/89
		JP 1239551 A		25/09/89
		JP 2103036 A		16/04/90
WO 9116325 A1	31/10/91	AT 102626 T		15/03/94
		AU 640230 B		19/08/93
		AU 7773691 A		11/11/91
		CA 2081201 A		25/10/91
		CS 9101142 A		15/01/92
		DE 69101378 D,T		16/06/94
		DK 101290 D		00/00/00
		DK 526588 T		22/08/94
		EP 0526588 A,B		10/02/93
		SE 0526588 T3		
		ES 2062819 T		16/12/94
		FI 99014 B,C		13/06/97
		FI 924829 A		23/10/92
		HU 67021 A		30/01/95
		IE 73246 B		21/05/97
		IL 97913 A		24/01/95
		NO 300776 B		21/07/97
		PT 97479 A,B		31/01/92
		US 5182279 A		26/01/93

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

( 184 )

特表2002-506072

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テ-コ-ト (参考)
A 61 K 31/41		A 61 K 31/41	
31/427		31/427	
31/4355		31/4355	
31/4365		31/4365	
31/4375		31/4375	
31/444		31/444	
31/5377		31/5377	
A 61 P 3/04		A 61 P 3/04	
3/10		3/10	
5/10		5/10	
7/02		7/02	
11/06		11/06	
17/06		17/06	
19/10		19/10	
25/00		25/00	
25/18		25/18	
25/28		25/28	
31/04		31/04	
35/00		35/00	
37/06		37/06	
37/08		37/08	
C 07 D 209/14		C 07 D 209/14	
333/66		333/66	
333/68		333/68	
495/04	1 0 1	495/04	1 0 1
	1 0 5		1 0 5 A
	1 1 1		1 1 1
495/10		495/10	
495/18		495/18	

(31) 優先権主張番号 PA 1998 00938  
 (32) 優先日 平成10年7月15日(1998. 7. 15)  
 (33) 優先権主張国 デンマーク(DK)

(31) 優先権主張番号 PA 1998 01385  
 (32) 優先日 平成10年10月28日(1998. 10. 28)  
 (33) 優先権主張国 デンマーク(DK)

(31) 優先権主張番号 PA 1998 01612  
 (32) 優先日 平成10年12月7日(1998. 12. 7)  
 (33) 優先権主張国 デンマーク(DK)

(81)指定国 E P (AT, BE, CH, CY,  
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I  
T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ  
, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K  
E, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), E  
A(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ  
, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA  
, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, G  
E, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS  
, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, M  
N, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU  
, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 メーレル, ニールス ベーター フンダ  
ル

デンマーク国, デーコー-2100 コペンハ  
ーゲン エー, 3, ミッテルモーレン 4

(72)発明者 アンデルセン, ヘンリック スネ

デンマーク国, デーコー-2800 リュンビ  
ュー, グスタフ アドルフスパイ 2

(72)発明者 イベルセン, ラルス フォー

デンマーク国, デーコー-2840 ホルテ,  
ゲーエル, ホルテ, グレスダメン 10

(72)発明者 オルセン, オーレ フビルステッド

デンマーク国, デーコー-2700 ブレンシ  
エイ, ベッケスコウバイ 38

(72)発明者 ブランネオ, スベン

デンマーク国, デーコー-2800 リュンビ  
ュー, ペド スメデバッケン 7ア-

(72)発明者 ホルスワース, ダニエル デール

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92129,  
サン ディエゴ, チャボラ ロード 9462

(72)発明者 ベイカー, フアリッド

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92120,  
サン ディエゴ, カレッジ アベニュー  
5757, アパートメント エー

(72)発明者 ジャッジ, ルーク ミルバーン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92037,  
ラ ジョーラ, ボネア一 ウェイ 644

1 / 2

(72)発明者 アクセ, フランク アーバン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92027,  
エスコンディド, パーチ アベニュー 1250

(72)発明者 ジョーンズ, トッド ケビン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92075,  
ソラナ ビーチ, マービュー ドライブ

( 186 )

特表2002-506072

(72)発明者 リブカ、ウィリアム チャールズ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア 92131,  
サンディエゴ、レッド ロック ドライブ  
10819

(72)発明者 ジェー、ユー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア 92129,  
サンディエゴ、ブライケラ ストリート  
12455

(72)発明者 ウエダ、ロイ テルユキ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア 92122,  
サンディエゴ、トスカーナ ウェイ  
5385, アパートメント 342

Fターム(参考) 4C071 AA01 AA03 AA04 BB01 CC01  
CC12 CC21 DD13 EE04 EE13  
FF06 FF17 FF23 FF25 HH08  
HH17 JJ01 JJ05 JJ06 JJ10  
LL01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BB01 BB03  
BC10 BC13 BC17 BC62 BC73  
BC82 CA04 CA05 CB09 CB22  
CB26 GA10 MA01 MA04 MA52  
MA55 NA14 ZA16 ZA18 ZA89  
ZA97 ZB02 ZB13 ZB26 ZC03  
ZC35  
4C204 CB03 DB01 EB03 FB17 GB32

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**